

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID *

FACULTAD DE MEDICINA (

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA (



TESIS DOCTORAL: (

VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO (
TEMPORAL MEDIANTE ESTUDIO DE IMAGEN POR TENSOR DE
DIFUSIÓN (

Autora:

M^a de los Ángeles García Pallero

Directores:

Prof. Dr. Rafael García de Sola #

Dra. Cristina V. Torres Díaz #

Madrid, 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID *

FACULTAD DE MEDICINA (

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA (



TESIS DOCTORAL: (

VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO (
TEMPORAL MEDIANTE ESTUDIO DE IMAGEN POR TENSOR DE
DIFUSIÓN (

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina presentada por:

M^a de los Ángeles García Pallero #

Directores: #

Prof. Dr. Rafael García de Sola #

Dra. Cristina V. Torres Díaz #

Madrid, 2020 !

D. Rafael García de Sola, Catedrático Emérito de Neurocirugía y director de la Cátedra UAM "Innovación en Neurocirugía" de la Universidad Autónoma de Madrid, !

HACE CONSTAR:

Que el presente trabajo titulado “VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MEDIANTE ESTUDIO DE IMAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN”, presentado por Dña. M^a de los Ángeles García Pallero para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo mi dirección.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, emito el presente certificado en

Madrid a de de 2020.

Fdo.: Rafael García de Sola

A Gael,

que nada ni nadie te impida alcanzar tus sueños.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis la oportunidad de realizar este trabajo. El Dr. García de Sola no solo me ha guiado en la elaboración de esta tesis doctoral, si no que ha sido mi maestro, gracias por formarme, por transmitirme su pasión por la neurocirugía y por ser un ejemplo de trabajo, esfuerzo y dedicación, buscando siempre la excelencia en todo lo que hace. La Dra. Cristina Torres Díaz ha sido para mi un ejemplo de buen hacer tanto en el plano profesional como en el personal; gracias de por su inestimable ayuda tanto en esta tesis doctoral como en el trabajo diario durante toda mi residencia, gracias por todo el tiempo y esfuerzo invertido en este proyecto.

Agradecer también al Dr. Eduardo García Navarrete por facilitarnos la derivación de los estudios de resonancia magnética cerebral. A las Dras. Concepción Hernando y Laura García, radiólogas del Hospital Universitario Puerta de Hierro, por la realización de los estudios. Y al Dr. Rafael Manzanares Soler, por su ayuda con los estudios de DTI realizados en el Hospital de La Princesa.

Quiero agradecer también a la Dra. Mojgan Hodaie, neurocirujana del Toronto Western Hospital, por permitirme hacer una estancia bajo su tutela en dicho hospital, gracias por el cariño con el que me recibió y gracias por permitirme formar parte de su equipo durante esos meses. A Peter Shih-Ping Hung, Jidan Zhong y Erika Wharton-Shukster, por acogerme dentro de su laboratorio y enseñarme todo lo que se de tractografía.

Agradecer también a la Dra. Paloma Pulido Rivas, mi tutora, por su cariño y su apoyo durante mi etapa como residente. A Juan Delgado Fernández por su ayuda desinteresada en todos mis trabajos. Al resto de mis residentes, tanto mayores como pequeños, gracias por hacer de la etapa de la residencia una de las mejores de mi vida. Gracias por su amistad tanto dentro como fuera del hospital.

Finalmente, gracias a mi familia, tanto a los que están como a los que ya no están.
Gracias especialmente a Rubén, mi compañero, por soportar mis largas jornadas y mis ausencias, gracias por entenderlo y animarme siempre a dar un poco más de mí.

ÍNDICE:

| | |
|---|-------------|
| RESUMEN | 4' |
| ABREVIATURAS | 7' |
| INTRODUCCIÓN | 10' |
| 1. Epilepsia | 12 . |
| 1.1. Epilepsia del lóbulo temporal (ELT)..... | 13 ! |
| 2. Selección de los candidatos a cirugía | 14 . |
| 2.1. Historia clínica y exploración física..... | 15 ! |
| 2.2. Electroencefalograma y video electroencefalograma..... | 16 ! |
| 2.3. Evaluación neuropsicológica | 19 ! |
| 2.4. Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)..... | 19 ! |
| 2.5. Tomografía por emisión de positrones (PET) | 20 ! |
| 2.6. Resonancia magnética (RM)..... | 20 ! |
| 3. Imagen por tensor de difusión | 22 . |
| 3.1. Difusión | 23 ! |
| 3.2. Secuencia de difusión de RM | 23 ! |
| 3.3. Isotropía y anisotropía | 24 ! |
| 3.4. Tensor de difusión..... | 25 ! |
| 3.5. Parámetros del tensor de difusión | 26 ! |
| 3.6. Tractografía | 30 ! |
| 3.7. Limitaciones de la tractografía | 32 ! |
| 3.8. Distorsiones debidas a la adquisición de las imágenes | 32 ! |
| 3.9. Limitaciones propias del modelo | 35 ! |
| ESTADO DEL ARTE | 37' |
| 1. Estudios cuantitativos de RM estructural | 38 . |
| 1.1. Análisis volumétrico | 38 ! |

| | | |
|------------------------------------|--|---------------|
| 1.2. | Análisis basado en voxel (ABV) | 39 ! |
| 1.3. | Análisis de grosor cortical | 39 ! |
| 1.4. | Análisis de covarianza | 40 ! |
| 2. | Estudios de DTI | 41 . |
| 2.1. | DTI y epilepsia | 41 ! |
| 2.2. | DTI y epilepsia del lóbulo temporal (ELT)..... | 42 ! |
| 2.3. | DTI y ELT con esclerosis mesial temporal (ELT-m) vs ELT no lesional (ELT-nl) | 43 ! |
| 2.4. | DTI y ELT izquierda vs derecha..... | 44 ! |
| 2.5. | Predicción de la lateralidad del foco epileptógeno mediante DTI | 45 ! |
| 2.6. | DTI y deterioro cognitivo en ELT | 47 ! |
| 2.7. | Estudios de dominancia hemisférica | 48 ! |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | | 50 ' . |
| 1. | Hipótesis..... | 52 . |
| 2. | Objetivos | 53 . |
| MATERIAL Y MÉTODO..... | | 54 ' . |
| 1. | Participantes..... | 55 . |
| 1.1. | DTI como localizador de la ZE. | 55 ! |
| 1.2. | Relación entre DTI y disfunción cognitiva | 56 ! |
| 2. | Protocolo de estudio..... | 57 . |
| 2.1. | Adquisición de las imágenes | 57 ! |
| 2.2. | Procesamiento de las imágenes..... | 57 ! |
| 2.3. | Reconstrucción de las fibras | 59 ! |
| 3. | Análisis | 61 . |
| 3.1. | Variables | 61 ! |
| 3.2. | Análisis estadístico | 61 ! |
| 3.3. | DTI como localizador de la ZE | 62 ! |
| 3.4. | Relación entre DTI y disfunción cognitiva | 63 ! |
| RESULTADOS | | 64 ' . |
| 1. | DTI como localizador de la ZE..... | 65 . |

| | |
|---|--------------|
| 1.1. Asimetría de fibras | 66 ! |
| 1.2. Pacientes vs controles..... | 67 ! |
| 1.3. Subgrupos ELT-izq y ELT-der vs controles | 69 ! |
| 1.4. Subgrupos según histopatología vs controles | 71 ! |
| 1.5. Lateralización del foco..... | 72 ! |
| 2. Relación entre DTI y función cognitiva | 73 . |
| 2.1. Grupo ELT completo..... | 74 ! |
| 2.2. Pacientes diestros | 78 ! |
| 2.3. Subgrupos ELT-m y ELT-nl | 79 ! |
| DISCUSIÓN | 81 ' |
| 1. Análisis de los resultados | 85 . |
| 1.1. Localización de la zona epileptógena | 85 ! |
| 1.2. Relación con la función cognitiva..... | 90 ! |
| 2. Análisis de los resultados por fascículos | 95 . |
| 2.1. Fascículo arcuato (FAr) | 95 ! |
| 2.2. Cíngulo (CG)..... | 97 ! |
| 2.3. Fórnix (FORX)..... | 98 ! |
| 2.4. Fascículo frontal-occipital inferior (FFOI) | 99 ! |
| 2.5. Fascículo longitudinal inferior (FLI) | 101 ! |
| 2.6. Fibras parahipocampales del cíngulo (PHC) | 103 ! |
| 2.7. Fascículo uncinado (FU)..... | 104 ! |
| 3. Resumen..... | 105 . |
| CONCLUSIONES..... | 107 ' |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 109 ' |
| ANEXOS..... | 135 ' |
| Publicaciones relacionadas: | 136 . |

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el tipo de epilepsia fármaco resistente (EFR) más común, y es la causa más frecuente de epilepsia focal en el adulto. Aproximadamente, un tercio de los pacientes no responden a la medicación y permanecen incapacitados por sus crisis, por lo que son subsidiarios de estudio para una posible cirugía resectiva. Clásicamente, se ha considerado que el éxito de la cirugía depende de la correcta identificación de la zona de inicio de las crisis, o zona epileptógena (ZE), cuya resección o desconexión conduciría a la desaparición de las crisis.

La evaluación prequirúrgica de estos pacientes es compleja y requiere de múltiples pruebas diagnósticas, algunas de ellas invasivas. Incluso después de esas pruebas, hay un subgrupo de pacientes en los que los resultados no son precisos. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas pruebas y más objetivas que ayuden a realizar una correcta selección de candidatos a la cirugía. Asimismo, sabemos que la ELT está asociada al deterioro de la memoria, especialmente en pacientes con esclerosis mesial temporal (EMT). La confirmación de este deterioro cognitivo, estructuralmente localizado ipsilateral al foco epileptogénico, es crucial para seleccionar candidatos a la cirugía.

La imagen por tensor de difusión (DTI) es una técnica basada en la resonancia magnética (RM), capaz de determinar la dirección de las fibras de sustancia blanca cerebral a través del análisis de la difusión de partículas de agua en las diferentes direcciones del espacio. Es una técnica no invasiva que permite el estudio de la sustancia blanca cerebral "in vivo" y la evaluación de la conectividad de las distintas áreas cerebrales. Las alteraciones de la sustancia blanca han sido relacionadas con la ELT, muchas de ellas son asimétricas y están demostrando cada vez más su importancia como dato localizador de la ZE.

En base a esto, formulamos la siguiente hipótesis: el estudio DTI preoperatorio en # pacientes con ELT sometidos a evaluación prequirúrgica, puede aumentar la capacidad localizadora de la ZE y mejorar la selección y pronóstico de los pacientes quirúrgicos, disminuyendo así, la necesidad de pruebas invasivas.

Para ello, estudiamos de forma prospectiva 19 pacientes con ELT intervenidos en el Hospital Universitario de la Princesa y diagnosticados según nuestro protocolo de estudio: historia clínica y exploración física, EEG de scalp en vigilia, RM craneal (con protocolo de estudio de lóbulo temporal y estudio de DTI), SPECT cerebral intercrítico, estudio neuropsicológico (test de memoria del Wechsler Memory Scale – Third Edition) , y, en algunos casos, estudio vídeo-EEG intercrítico y crítico tras la implantación bilateral de electrodos del foramen oval (EFO). Tras valoración en sesión clínica multidisciplinar, todos los pacientes fueron intervenidos realizando una resección cortical y amigdalohipocampectomía, mediante técnica de Spencer modificada. Además, obtuvimos 12 controles sanos a los que se les realizó el mismo protocolo de estudio de RM cerebral.

Tras el procesamiento de las imágenes de DTI, se realizó un estudio de tractografía del que se obtuvieron los valores de anisotropía fraccional (FA) y difusividad media (MD) de los principales tractos de sustancia blanca cerebral, tanto temporales como extratemporales, relacionados con el lóbulo temporal. Estos valores nos proporcionan información sobre la microestructura de la sustancia blanca cerebral a través del desplazamiento espacial de las moléculas de agua.

Estudiamos los fascículos arcuato, cíngulo, fascículo longitudinal inferior, fibras parahipocampales del cíngulo, fascículo fronto occipital inferior y uncinado. Encontramos diversas alteraciones en los parámetros de difusión de estos tractos en los pacientes con ELT con respecto a los controles. Estos cambios los vimos tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral al foco epileptógeno, siendo más pronunciados en el hemisferio ipsilateral.

Además, nuestros resultados sugieren que los pacientes con ELT derecha tienen anormalidades bilaterales y más extensas en comparación con los pacientes con ELT izquierda. Por otro lado, los pacientes con EMT tienen mayores alteraciones en el lado ipsilateral que los pacientes con ELT no lesional (ELT-nl), aunque estos últimos también tienen amplias alteraciones de forma bilateral. También estudiamos la función cognitiva de los pacientes y la correlacionamos con las alteraciones de la sustancia blanca cerebral. Nuestros resultados sugieren que las alteraciones estructurales de algunos tractos están asociadas con el deterioro de la memoria a corto y largo plazo. Estas alteraciones están más asociadas a la memoria verbal que a la memoria no verbal, y consisten principalmente en un aumento de la FA y una disminución de la MD, que podría interpretarse como un fenómeno de reorganización.

Hemos lateralizado correctamente a la mayoría de los pacientes estudiados mediante los fascículos arcuato, cíngulo y uncinado bilaterales. Estos resultados agregan evidencia a estudios anteriores que sugieren que la correcta lateralización de los pacientes puede aumentarse mediante el uso de los valores de FA y MD. Por lo tanto, consideramos que la DTI puede ser una herramienta prequirúrgica útil para minimizar las pruebas invasivas en los pacientes con ELT evaluados para cirugía resectiva, tanto para el estudio de la función cognitiva, como para finalmente ayudar a establecer la lateralidad de la ZE, incluidos los pacientes con RM informada como normal.

ABREVIATURAS

ABV: análisis basado en voxel

ADC: coeficiente de difusión aparente

CC: cuerpo calloso

CG: cíngulo

DCL: deterioro cognitivo leve

DE: desviación estándar

DMT: deterioro de la memoria de trabajo

DTI: imagen por tensor de difusión

EA: enfermedad de Alzheimer

EEG: electroencefalograma

EFO: electrodos de foramen oval

EFR: epilepsia fármaco resistente

EL: epilepsia temporal lateral

ELT: epilepsia del lóbulo temporal

ELT-izq: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo

ELT-der: epilepsia del lóbulo temporal derecho

ELT-m: epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis temporal mesial

ELT-nl: epilepsia del lóbulo temporal no lesional

EMT: esclerosis mesial temporal #

FA: anisotropía fraccional

FACT: fiber assignment by continuous tracking

FAr: fascículo arcuato

FFOI: fascículo fronto occipital inferior

FLI: fascículo longitudinal inferior

FU: fascículo uncinado

LCR: líquido céfalo raquídeo

MANOVA: análisis multivariante de varianzas

MD: difusividad media

ML: memoria lógica

PET: tomografía por emisión de positrones

PHC: fibras parahipocampales del cíngulo

RA: anisotropía relativa

RIC: rango intercuartílico

RM: resonancia magnética

ROI: región de interés

RV: reproducción visual

SEEG: estereoelectroencefalografía

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único #

ST: síndrome de Turner

SW: síndrome de William

TBSS: estadística espacial basada en el tracto

TD: tensor de difusión

VEEG: videoelectroencefalograma

WMS-III: Wechsler Memory Scale – Third Edition

ZE: zona epileptógena

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la Neurocirugía Funcional, ha experimentado un incremento importante en el número de indicaciones, así como en el número de pacientes que se someten a los distintos tipos de intervenciones. Este avance se ha debido, fundamentalmente, a la revolución en los métodos de imagen y a los avances tanto en las técnicas quirúrgicas, que permiten proporcionar cada vez mejores resultados con menor porcentaje de lesión neurológica.

En la práctica diaria del neurocirujano funcional, la cirugía de la epilepsia, fundamentalmente la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), ocupa un papel preponderante.

Se ha considerado clásicamente que el éxito del tratamiento quirúrgico depende de la correcta identificación de la zona de inicio de las crisis, o zona epileptógena (ZE), cuya resección o desconexión conduciría a la desaparición de las crisis ¹. Para ello, se llevan a cabo diferentes estudios entre los que destaca la resonancia magnética (RM). La existencia de alteraciones radiológicas asimétricas es un buen indicador de la localización de la ZE, proporcionando un buen pronóstico postquirúrgico una vez que éste área ha sido resecada.

A pesar de los avances en los métodos diagnósticos, la cirugía resectiva en pacientes con ELT adecuadamente seleccionados (amigdalohipocampectomía, en sus diversas modalidades), da como resultado porcentajes de pacientes libres de crisis entre el 70 y 90% ²⁻⁴, lo que quiere decir que sigue habiendo un subgrupo de pacientes que continúan incapacitados, lo cual puede significar que la ZE no ha sido adecuadamente identificada, o que no existe una única área responsable de las crisis. En las últimas décadas, el concepto de ZE está quedando obsoleto, dando paso a un nuevo concepto en el que se entiende la epilepsia como una alteración cerebral global de la conectividad o de las redes neuronales. La desconexión o resección de ciertos puntos de la red correctamente identificados, restauraría el equilibrio y evitaría la producción de crisis.

Las alteraciones radiológicas en el lóbulo temporal en pacientes con ELT refractaria, son indicadores de un buen resultado quirúrgico ^{5,6}. Sin embargo, la falta de hallazgos en la RM es un factor predictivo de fallo quirúrgico y hace que la localización del foco de resección quirúrgico sea un desafío ⁷. Varias publicaciones muestran unas tasas de libertad de crisis entre el 34 y el 76% en pacientes sin lesión aparente en la RM ^{2,6,8-11}. Estos resultados demuestran que una RM normal en pacientes con ELT no debería impedir su evaluación prequirúrgica. Por lo tanto, es evidente que se necesita más trabajo para identificar los pacientes candidatos a cirugía con RM normal ¹².

Por otro lado, para obtener buenos resultados quirúrgicos, en un gran número de pacientes son precisas pruebas diagnósticas invasivas para implantar electrodos intracraneales. Esto incrementa el riesgo del proceso de estudio de los enfermos que podrían, en algunas ocasiones, no llegar a beneficiarse de los tratamientos existentes.

Por ello, la investigación de nuevos métodos para un diagnóstico más preciso y sin necesidad de pruebas invasivas ocupa un papel cada vez más importante en la investigación de esta patología.

1. EPILEPSIA

La epilepsia se define como una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición ¹³. Es uno de los trastornos neurológicos crónicos más prevalentes, que afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo ¹⁴, y tiene un gran impacto en la salud pública ¹⁵. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan epilepsia fármaco resistente (EFR), es decir, no responden con éxito al tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) a pesar de un tratamiento adecuado ¹⁶. La

definición de EFR varía, pero en general, se deben haber probado dos FAE en monoterapia o asociados, siempre que sean apropiados al tipo de epilepsia, administrados de forma adecuada y bien tolerados, antes de poder aplicar este término ¹⁷.

1.1. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL (ELT)

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la más común dentro de todas las EFR y es la causa de epilepsia focal más frecuente en el adulto ¹⁸. Hay poca información acerca de la epidemiología de la ELT, en un estudio publicado en 1975, se describe una incidencia de 10,4 casos por 100000 personas / año y una prevalencia de 1,7 casos por 1000 habitantes ¹⁹. No obstante, hay mucha variabilidad; en estudios poblacionales, se describe una frecuencia de entre el 27 y el 35% ^{20,21}, por otro lado, en centros especializados en cirugía de la epilepsia, se calcula que hasta un 80% de los pacientes con epilepsia parcial tienen ELT, mientras que en centros no especializados, se notifica una prevalencia del 66% ²².

La ELT puede estar asociada a lesiones identificadas en una resonancia magnética o un estudio histopatológico, o bien ser no lesional, cuando no se identifica ninguna anormalidad. Estos últimos casos no lesionales, son los más complejos en cuanto a la decisión del manejo quirúrgico ¹¹. Por otra parte, se calcula que dos tercios de los casos afectan a la región mesial del lóbulo temporal y un tercio a la región lateral o neocortical ²¹.

Las principales causas de la ELT son la esclerosis mesial temporal (EMT), los tumores de bajo grado, las malformaciones congénitas y vasculares, y las lesiones glióticas debidas a traumatismos o infecciones ²³. Entre los tumores de bajo grado, los más frecuentes son los gangliogliomas, tumores neuroepiteliales disembrionoplásticos y los gliomas de bajo grado ²⁴; y entre las malformaciones vasculares, las que con mayor frecuencia se asocian a epilepsia son los angiomas cavernosos y las malformaciones arteriovenosas ²⁵.

La EMT es la causa principal de la ELT e histológicamente implica pérdida neuronal # selectiva, con proliferación astrogliosa secundaria que afecta especialmente a los sectores CA4, CA3 y CA1 del hipocampo ²². Hasta ahora no se ha conseguido encontrar una causa única que dé lugar a este proceso, aunque parece importante la existencia de algún tipo de insulto cerebral en edades tempranas de la vida. Parece que la predisposición genética o un antecedente de hipoxia perinatal puede producir una lesión hipocámpal que favorecería la aparición de crisis febriles en la infancia como marcador temprano de EMT en el adulto ²⁶. Además, se han encontrado pruebas que sugieren la presencia de una malformación del desarrollo hipocámpal (persistencia de células de Cajal-Retzius, aumento en la neurogénesis y organización anormal en la arquitectura de la capa de células del giro dentado) que, junto a una lesión preexistente (traumatismo, infección), favorecerían la EMT ²⁷. De esta forma, tras una lesión precipitante, comenzaría una remodelación histológica y funcional anormal en el hipocampo que, reforzado continuamente por la actividad epiléptica, daría lugar a un proceso epileptógeno y degenerativo de muerte neuronal y gliosis ²⁸.

2. SELECCIÓN DE LOS CANDIDATOS A CIRUGÍA

El principal objetivo de la evaluación prequirúrgica en la cirugía de la epilepsia, es identificar un área anormal de la corteza desde la que se inician las crisis (tradicional ZE, nos remitiremos a ella para facilitar la claridad de la exposición) y determinar si puede ser resecado sin producir un deterioro clínico significativo ¹. Por lo tanto, el éxito final de la cirugía dependerá de la delimitación precisa y eliminación completa de la ZE. De ahí que ésta se defina de forma indirecta e imprecisa como el área necesaria y suficiente para iniciar las crisis epilépticas, cuya eliminación o desconexión es necesaria para la abolición de las mismas ²⁹.

Es difícil definir con precisión la ZE de forma preoperatoria, sus límites pueden ser aproximados, identificando otras zonas importantes. Estas zonas incluyen: la zona

sintomatogénica (áreas corticales responsables de los síntomas ictales), zona de comienzo ictal (área cortical desde donde se originan las convulsiones), zona irritativa (áreas corticales que generan espigas interictales), zona lesional (área que muestra la lesión en RM), y zona hipofuncional o deficitaria funcional (áreas del cerebro que muestran disfunción interictal) ²⁹.

Estas zonas se pueden identificar utilizando diferentes métodos, entre ellos, la historia clínica (zonas sintomatogénica e hipofuncionales), pruebas neuropsicológicas (zona hipofuncional), EEG de superficie (zona irritativa y zona de comienzo ictal), RM estructural (zona lesional), tomografía por emisión de positrones interictal (zona hipofuncional), y tomografía computarizada por emisión de fotón único ictal (SPECT ictal) (zona de comienzo ictal). En algunos casos es preciso complementar estos estudios con test invasivos para determinar con exactitud las diferentes zonas relacionadas con la ZE e identificar las áreas funcionales importantes circundantes para intentar predecir y minimizar los déficits funcionales postoperatorios ^{22,30}.

2.1. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El reconocimiento de las características clínicas en cada paciente permite una mejor selección de los estudios complementarios, en orden a lograr una adecuada localización de la ZE en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Como comentábamos previamente, se reconocen dos tipos de ELT según la región del lóbulo temporal afectada, la EMT y la epilepsia temporal lateral o neocortical (EL). Las auras epigástricas, el miedo, ansiedad y síntomas viscerales aparecen en cerca de un 80% de las EMT. En estos pacientes suelen encontrarse antecedentes de crisis febriles en la niñez, meningitis, o antecedentes familiares de epilepsia ³¹. Habitualmente, estas crisis son de tipo parcial complejo en las que predomina una desconexión del medio acompañada de automatismos orales o manipulativos, así como de manifestaciones autonómicas (piloerección, midriasis, hiperventilación o taquicardia).

En cuanto a los signos lateralizadores ictales o postictales, en epilepsias que afecten al # hemisferio dominante nos podemos encontrar con disfasia, automatismos verbales postictales o alteración de la memoria verbal postcrítica ^{32,33}. Si la afectación está en el hemisferio no dominante, podemos encontrar signos como bostezos, alteración de la memoria visual postcrítica, automatismos sin alteración del nivel de consciencia, automatismos verbales o rápida recuperación postictal ³³⁻³⁵. Por otro lado, la piloerección unilateral, el parpadeo unilateral y el rascado de nariz unilateral, puede indicarnos afectación del hemisferio ipsilateral ^{21,36,37}. Por el contrario, la versión cefálica forzada, una postura distónica de la extremidad superior si aparece asociada a versión cefálica ipsilateral, automatismos proximales no manipulativos de la extremidad superior y paresia unilateral postcrítica, pueden ser signos localizadores del hemisferio contralateral al síntoma ³⁸⁻⁴¹.

En cuanto a la EL, se presenta en pacientes sin claros antecedentes de crisis febriles, u otros antecedentes personales o familiares y aparece más tardíamente que la EMT. El fenómeno de aura es menos frecuente, siendo ésta principalmente auditiva, somatosensorial o psíquica, con mirada fija, cese de la actividad motora, y falta de respuesta por parte del paciente; posteriormente suele aparecer una generalización secundaria, con actividad clónica contralateral ²².

2.2. ELECTROENCEFALOGRAMA Y VIDEO ELECTROENCEFALOGRAMA

Debe realizarse un EEG en todos los pacientes, tanto despiertos como con privación de sueño ⁴². Esta prueba puede ser normal hasta en la mitad de los casos, por lo que el uso del video-EEG es necesario en todos los pacientes potenciales candidatos a cirugía ⁴³.

Las alteraciones del EEG intercrítico consisten principalmente en paroxismos de ondas agudas, puntas y complejos puntaonda en la región temporal anterior ⁴⁴, éstos, están presentes

hasta en el 94% de los pacientes ⁴⁵. Además, una actividad delta arrítmica se puede encontrar hasta en el 66% de pacientes con ELT con un valor lateralizador similar al que poseen las puntas temporales, y la actividad delta rítmica temporal intermitente es un hallazgo aún más específico y se encuentra asociado a epilepsia en el 80% de los casos ²². La actividad bilateral es más frecuente durante las fases de sueño NREM, por lo que las descargas intercríticas tienen mayor valor localizador en vigilia o sueño REM ⁴⁶.

En cuanto al EEG crítico, es el principal componente de la evaluación prequirúrgica ⁴⁷. Según algunos estudios, en el 70-80% de los pacientes aparece un ritmo lateralizador durante la crisis, aunque hasta en un 13% la actividad puede registrarse contralateral al foco real ⁴⁵. En el inicio de las crisis, predominan frecuencias delta y theta ⁴². En los pacientes con epilepsia mesial se observa actividad rítmica de 5-10 Hz, en contraste con que tienen epilepsia neocortical, que presentan actividad rítmica de 2-5 Hz. Otros patrones ictales descritos en la ELT son la atenuación del ritmo de fondo y el fenómeno start-stop-start ⁴⁸. La sensibilidad del EEG ictal es aproximadamente del 91%, bastante mayor que la de pacientes con epilepsias extratemporales, que sólo llega al 72% ⁴².

Finalmente, se han descrito varios patrones postictales, incluyendo la actividad delta polimórfica, la atenuación regional de voltaje o la presencia de puntas focales intermitentes ⁴⁸. El enlentecimiento postcrítico unilateral prolongado es un fuerte signo lateralizador ipsilateral, y se visualiza hasta en el 67% de los pacientes ⁴⁵.

2.2.1 ELECTRODOS INTRACRANEALES

En casos en los que hay dudas sobre la lateralidad de las crisis, sobre si puede tratarse de una epilepsia neocortical, o cuando se presentan anomalías temporales bilaterales en el video-EEG, es necesario recurrir a estudios con electrodos invasivos antes de plantearse un

tratamiento quirúrgico ⁴⁹. El porcentaje de pacientes que necesitan de estos estudios oscila aproximadamente entre el 30 y el 40% en los centros de referencia de cirugía de la epilepsia ⁵⁰.

La estereoelectroencefalografía (SEEG) es una técnica invasiva segura y exacta. La metodología tradicional de Talairach implementada en la actualidad con cirugía robótica permite el registro eléctrico directo tanto de regiones corticales superficiales como profundas, permitiendo obtener información en los casos mas complejos de EFR ⁵¹. Con esta técnica, suele recogerse, a diferencia de los ritmos del EEG de superficie, una actividad en forma de descargas periódicas hipersincrónicas, bien en el hipocampo o en toda la región mesial, que a continuación evoluciona hacia una actividad rápida de bajo voltaje que se propaga a otras regiones ipsi o contralaterales ²¹.

Los electrodos subdurales se utilizan para el registro de la corteza cerebral superficial ⁴⁴. Entre las ventajas de este tipo de electrodos, se incluyen, una mejor resolución espacial, la disminución de artefactos electroencefalográficos y la posibilidad de realizar estimulación cortical para mapear el lenguaje y otras áreas elocuentes ^{44,52}.

Finalmente, la exploración con electrodos del foramen oval (EFO), propuesta por Wieser ⁵³, a diferencia de los electrodos expuestos previamente, es una técnica considerada como semiinvasiva. Aportan una importante información de estructuras mesiales, ipsilaterales y contralaterales de la lesión y reducen los artefactos del registro EEG, además de tener la posibilidad de observar la actividad crítica e intercrítica en lugares próximos a la localización del foco epileptógeno mesial temporal ^{49,54}.

2.3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica, puede contribuir en la identificación de las áreas de daño cerebral que pueden correlacionarse con el inicio de las crisis ⁵⁵. De manera que, los pacientes con ELT dominante presentan mayor afectación en la memoria verbal, mientras que los pacientes con ELT no dominante presentan mayor afectación en la memoria visuoespacial ⁵⁶. Además, también se han encontrado déficits en otras áreas cognitivas como el cociente intelectual o el lenguaje ⁵⁷.

Se ha comprobado que estos déficits neuropsicológicos son progresivos, principalmente en pacientes con epilepsia de larga evolución, con crisis frecuentes, con crisis generalizadas, de debut en la infancia, pacientes con frecuente actividad epileptiforme intercrítica y en pacientes con atrofia del hipocampo en la RM cerebral ⁵⁸⁻⁶⁰.

Además, una de las principales utilidades de la evaluación neuropsicológica es la medición de la función cognitiva antes y después del tratamiento quirúrgico, especialmente en pacientes con posible afectación temporal bilateral, que pueden presentar mayor deterioro postoperatorio ⁵⁸. En algunos casos, la exéresis quirúrgica, puede mejorar las alteraciones neuropsicológicas descritas ⁶¹.

2.4. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)

El SPECT lo utilizamos para medir la perfusión como marcador indirecto de la actividad cerebral, ya que las crisis focales se asocian a un aumento de la actividad neuronal con un aumento del metabolismo y del flujo sanguíneo regional. Esta actividad, la podemos capturar con una inyección de radioisótopos ⁶². Entre los más usados están el Tc-HMPAO y el Tc-bicisato ⁶³. Su mayor interés está en la realización de estudios de sustracción crítico-intercrítico. Así, al inicio de la crisis, se detecta hiperperfusión en la región anterior del lóbulo temporal ipsilateral,

aunque puede verse también en el resto del lóbulo temporal e incluso extratemporal. Tras 2-15 minutos de la crisis, se produce una hipoperfusión de las mismas áreas ⁶⁴. La superioridad de la SPECT ictal comparada con la interictal para la localización y lateralización de las crisis epilépticas se ha demostrado en pacientes con ELT, con una sensibilidad entre el 73-93% para la SPECT ictal y sólo del 50% para la SPECT interictal ⁶⁵. El rendimiento diagnóstico y de predicción prequirúrgico mejora cuando se co-registra con RM cerebral (SISCOM), localizando adecuadamente hasta en un 90% de los pacientes ⁶⁶.

2.5. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Es un estudio intercrítico, y su utilidad principal es la identificación de áreas de hipometabolismo cerebral. Se han producido una amplia variedad de radioligandos, pero el más usado es el 18-fluorodesoxiglucosa ⁶². La sensibilidad diagnóstica es del 44% cuando se relaciona con el pronóstico de las crisis después de cirugía ⁶⁷, y aumenta en estudios donde no se correlaciona el pronóstico de las crisis después de cirugía con los hallazgos de la PET, llegando a ser del 77% para la localización del foco ictal ⁶⁸.

2.6. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM es un estudio fundamental en la evaluación de pacientes con ELT. La importancia de la RM en el estudio de estos pacientes radica en que la probabilidad de ausencia de crisis después de la cirugía es de dos a tres veces mayor en presencia de una lesión en la histopatología o la RM. Estos resultados son clínica y estadísticamente significativos, consistentes, y bastante homogéneos entre los estudios ¹¹.

En pacientes con ELT, se debe prestar especial atención a la región mesial, el hipocampo, el parahipocampo y la amígdala. Se deben evaluar cuidadosamente las secuencias T2 y FLAIR

coronales perpendiculares al eje longitudinal del hipocampo²⁴. Se consideran hallazgos mayores la atrofia hipocampal (95%) y la hiperintensidad del hipocampo en T2 y FLAIR (85%), y hallazgos menores, la pérdida de la superficie y estructura interna del hipocampo (60-95%), la hipointensidad de estas estructuras en la secuencia T1 (10-95%)²⁸, y la atrofia de las estructuras extrahipocampales, como el polo temporal, el fórnix, el cuerpo mamilar y la sustancia blanca parahipocampal ipsilateral²⁴.

Asimismo, hay que tener en cuenta que los factores técnicos han condicionado la frecuencia de los hallazgos ya que a medida que han mejorado las secuencias y sobre todo los imanes, se encuentran más frecuentemente alteraciones sutiles en la señal y la estructura interna en casos donde la pérdida de volumen del hipocampo no es significativa⁶⁹.

Por otro lado, el concepto de redes neuronales epileptogénicas ha ganado popularidad en la última década, principalmente a través de los estudios neurofisiológicos y de imagen. De acuerdo con este modelo, las convulsiones en la epilepsia en general, y en la ELT no proceden de una sola área del cerebro (en este caso, de las estructuras mesiales temporales), sino de varias estructuras corticales y subcorticales, formando una red de nodos interconectados, que podría extenderse en diversas áreas del lóbulo temporal e incluso fuera de él a través de la sustancia blanca cerebral^{2,70}.

Informes histológicos de pacientes con ELT y modelos animales de epilepsia límbica han demostrado sistemáticamente que la patología no se limita al hipocampo. De hecho, la pérdida de células y la gliosis se pueden encontrar en las regiones témporo-límbicas proximales e incluso más distales, incluida la amígdala, la corteza entorrinal, regiones témporo polares y neocorticales laterales y talámicas⁷¹.

En la última década, los avances en la adquisición de imágenes y el postprocesamiento han permitido el mapeo in vivo de la distribución regional de anomalías de la red en pacientes con ELT. En particular, los estudios cuantitativos de RM estructural basados en volumen,

morfometría basada en vóxel, mapeo del grosor cortical y análisis de covarianza estructural han mostrado una pérdida generalizada, coordinada y progresiva de la sustancia gris cortical en regiones temporales y extra-temporales ⁷¹. Estos hallazgos de las alteraciones de la sustancia gris se han complementado con los hallazgos descritos en la sustancia blanca mediante estudios de imagen por tensor de difusión (DTI). Varios estudios han demostrado diferencias significativas de los parámetros de difusión en ciertas áreas cerebrales en pacientes con epilepsia, lo cual sugiere que su caracterización puede ser muy útil en el estudio y en el tratamiento quirúrgico de estos pacientes ⁷²⁻⁷⁴.

Pastor et al en 2005 evaluó el impacto de las mejoras técnicas y de los conocimientos acumulados por la experiencia en nuestra unidad de cirugía de la epilepsia. Analizó la predicción de los estudios preoperatorios en el resultado de la lateralización de la ELT, resultando el EEG correctamente localizador en el 86,4% de los casos, el SPECT en el 68,4%, y la RM en el 65,0% de los pacientes ⁷⁵. Con estos datos, en la mayoría de los pacientes, es necesaria la realización de pruebas invasivas para completar el diagnóstico. Esto nos lleva a la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos no invasivos, como puede ser la DTI, para aumentar la predicción de estos estudios preoperatorios.

3. #MAGEN POR TENSOR DE DIFUSIÓN

La técnica de imagen por tensor de difusión (DTI) de resonancia magnética, permite determinar la dirección de las fibras de sustancia blanca a través del análisis de la difusión de las partículas de agua en las diferentes direcciones del espacio. Este avance resulta muy útil para conocer aspectos únicos de la anatomía humana que la RM convencional no es capaz de revelar.

3.1. DIFUSIÓN

La difusión es la propiedad física que describe el movimiento aleatorio de las partículas suspendidas en un fluido, que oscilan y colisionan constantemente con otras partículas debido a la agitación que les provoca la energía térmica. Este fenómeno, conocido como movimiento browniano, fue descrito por Robert Brown en 1827 en las partículas de polen en suspensión que mostraban un continuo movimiento caótico ⁷⁶. De igual forma, la difusión depende de otros factores como el peso molecular, las interrelaciones moleculares, la viscosidad o la temperatura ⁷⁷.

A una temperatura fija, es posible calcular la distancia recorrida por una partícula en un tiempo dado mediante la ecuación: $\langle r^2 \rangle = 6 D t$; donde $\langle r^2 \rangle$ se refiere al desplazamiento cuadrático medio de las moléculas, t es el tiempo de difusión y D es la constante de difusión, una constante de proporcionalidad para la sustancia en particular que se mide ⁷⁸.

En las imágenes de difusión clínica, el tipo de difusión que se investiga es la autodifusión del agua, es decir, el movimiento térmico de las moléculas de agua en un medio que consiste principalmente en agua ⁷⁶.

3.2. SECUENCIA DE DIFUSIÓN DE RM

La secuencia de difusión de la RM se basa en el movimiento microscópico de las moléculas de agua y consiste en la aplicación de 2 gradientes de difusión a una secuencia T2 ecoplanar (secuencia ultrarrápida que reduce los artefactos de movimiento) ⁷⁹.

El coeficiente de difusión aparente (ADC) es la constante de difusión en el medio clínico, se expresa en unidades de milímetros cuadrados por segundo y relaciona el desplazamiento promedio de una molécula sobre un área con el tiempo de observación, los valores más altos de esta constante indican más moléculas de agua móviles, lo que resulta en una menor intensidad

de señal. Por el contrario, valores reducidos de ADC resultan en una hiperintensidad de señal en la secuencia de difusión debido a un menor movimiento molecular ⁷⁸.

Por otra parte, el factor b es una medida de la magnitud y duración de los gradientes de difusión. Las unidades empleadas son segundos/mm², recíprocas a las unidades del ADC. Los valores empleados en la práctica clínica oscilan entre 600 y 1500 ⁷⁹.

3.3. ISOTROPÍA Y ANISOTROPÍA

En un medio libre de obstáculos, la difusión de las moléculas de agua es libre y aleatoria, por lo que se pueden mover en cualquier dirección del espacio, este tipo de difusión se conoce como difusión isotrópica ⁸⁰. El agua pura a temperatura corporal demuestra una difusión isotrópica, con un ADC de aproximadamente $3.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. En el cerebro humano, la difusión isotrópica puede encontrarse en los espacios donde está contenido el líquido céfalo raquídeo (LCR). Además, debido a su compleja microarquitectura, la materia gris de la corteza cerebral en adultos también se cree que exhibe una difusión isotrópica, en esta región las moléculas se desplazan con mayor o menor libertad y en múltiples direcciones dentro de un espacio microscópico ya que allí se localizan la mayor parte de los somas neuronales que están comunicándose con otras neuronas mediante las dendritas ⁸¹. Cuando la difusión es isotrópica, la elección de la dirección para el gradiente de difusión no es importante porque el ADC es idéntico para todas las direcciones ⁷⁸.

Por otro lado, cuando el agua se desplaza en un medio con obstáculos, la difusión deja de ser libre y el movimiento de las moléculas se ve alterado, en este caso, la difusión se denomina difusión anisotrópica. En la difusión anisotrópica, la movilidad molecular no es igual en todas las direcciones. En la sustancia blanca cerebral, la densidad de neuronas es bastante menor que en la sustancia gris, y la comunicación debe realizarse a mayor distancia mediante el

uso de los axones. Todos los axones que se dirigen a una misma región tienden a agruparse, formando tractos de sustancia blanca, además, la mielina, actúa como barrera al desplazamiento de las moléculas, por lo que el agua se ve obligada a difundirse a lo largo de estos tractos, lo que resulta en valores mayores de ADC paralelos a los tractos que ortogonales a ellos⁸². Por lo tanto, se requiere estudiar más de una dirección de codificación de difusión para caracterizar estas regiones anisotrópicas. Si solo se estudia una dirección de difusión, la interpretación sería complicada por la variable intensidad de la señal en los tractos de sustancia blanca, dependiendo su orientación relativa, de la orientación del gradiente de difusión, que también podría verse afectado por cambios en la orientación de la cabeza del paciente⁷⁸.

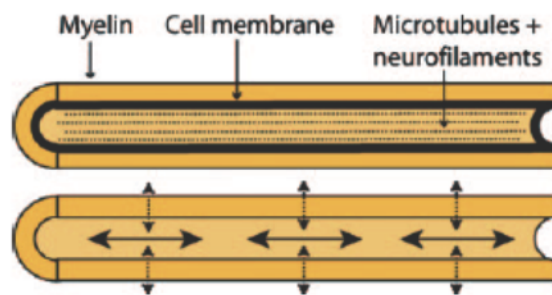


Figura 1: Elementos celulares que contribuyen a la difusión anisotrópica⁷⁹.

3.4. TENSOR DE DIFUSIÓN

La difusión anisotrópica de los tractos de las fibras puede emplearse para realizar un mapa anatómico y para caracterizar de forma cualitativa la sustancia blanca cerebral. Este fenómeno se puede representar matemáticamente mediante el llamado elipsoide o tensor de difusión (TD)⁷⁹.

El TD es la representación geométrica tridimensional de la variabilidad de difusión del agua dentro de un voxel, y ajusta los valores de ADC a la forma de un elipsoide. Este elipsoide de difusión es una forma definida por 6 variables que describe el ADC de las moléculas de agua

en cada dirección en un momento determinado. Para la difusión isotrópica, el elipsoide de # difusión se representa como una esfera, porque el ADC en todas las direcciones es igual. La difusión anisotrópica se modela como un elipsoide alargado, lo que indica una mayor distancia de difusión media a lo largo del eje más largo del elipsoide ⁷⁸.

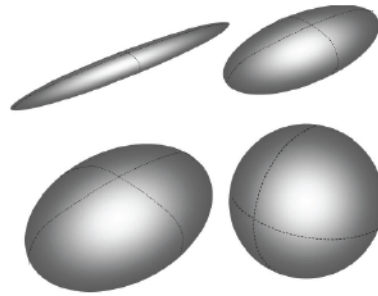


Figura 2: Representación del TD mediante elipsoides. Cuando la difusión es isotrópica, el ADC es igual en todas las direcciones y se representa como una esfera. Si la difusión es anisotrópica, se modela como un elipsoide alargado, un tensor típico de un haz de materia blanca cerebral ⁸³.

3.5. PARÁMETROS DEL TENSOR DE DIFUSIÓN

Se utilizan varias medidas para caracterizar las dimensiones y formas del elipsoide de difusión asociado con la microestructura de un voxel particular. El TD es una matriz de 3 x 3, que caracteriza completamente la difusión en el espacio 3D, asumiendo que la distribución de desplazamiento es Gaussiana. Los 3 principales ejes del TD, se denominan “eigenvectors” (V1, V2, V3), y determinan 3 valores o “eigenvalues” ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$). Éstos, pueden ser calculados por la diagonal del TD:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} = R \cdot D \cdot R^T.$$

Figura 3: Matriz que representa el tensor de difusión ⁷⁸.

Los 3 "eigenvectors" y sus respectivos "eigenvalues" describen las direcciones y # longitudes de los tres ejes de difusión elipsoidales, respectivamente, en orden de magnitud descendente. Además, el "eigenvector" más grande (primario), asociado a su valor λ_1 , indica la dirección y magnitud de la mayor difusibilidad del agua. El segundo y tercer "eigenvectors" son ortogonales al "eigenvector" primario, y sus "eigenvalues" asociados λ_2 y λ_3 , dan la magnitud de la difusión en el plano transversal a los haces axonales.

Las propiedades matemáticas del TD permiten extraer varias medidas útiles a partir de la DTI ⁷⁹:

- Difusividad longitudinal: es el equivalente a λ_1 y determina la tasa de difusión a lo largo de la orientación de las fibras.
- Difusividad radial: es la media de λ_2 y λ_3 y determina la magnitud de difusión en el plano transversal a los haces axonales.

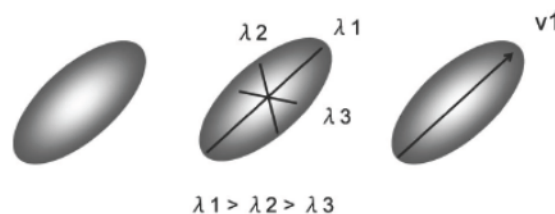


Figura 4: Elipsoide o tensor de difusión. λ_1 representa el eje mayor del tensor y v_1 representa el vector de orientación de λ_1 ⁸³.

- Difusividad media (MD): es la media de los 3 "eigenvalues" y determina la difusividad del agua en un voxel.
- Anisotropía fraccional (FA) y anisotropía relativa (RA): son medidas del grado de direccionalidad de la difusividad intravoxel. Cuando el primer "eigenvector" es mucho mayor que el segundo o el tercero las medidas del grado de anisotropía serán altas,

indicando una dirección de difusión predominante. Por lo tanto, la dirección de la difusión vendrá determinada por el “eigenvector” primario. La FA es la medida más utilizada para medir el grado de anisotropía y sus valores oscilan entre 0 en el caso de la difusión isotrópica y 1 que indica una perfecta difusión lineal a lo largo del “eigenvector” primario ⁷⁸.

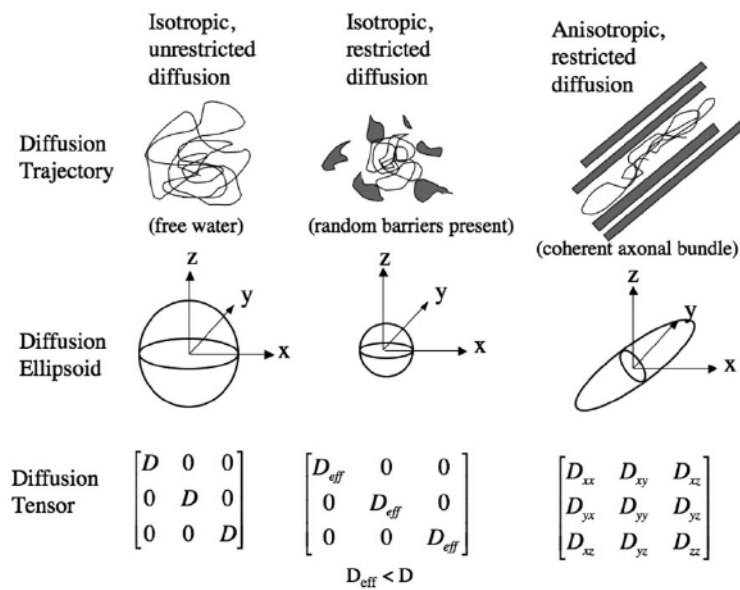


Figura 5: Elipsoides y tensores de difusión para difusión isotrópica no restringida, difusión isotrópica restringida y difusión anisotrópica restringida⁷⁸.

Las imágenes de DTI se obtienen cuando se implementan al menos seis gradientes de dirección, logrando vectores en los tres ejes principales y en sus diagonales. Sin embargo, para aumentar la precisión y exactitud anatómica del estudio, se requieren generalmente un numero mayor, y aunque la cantidad exacta está en debate, lo usualmente utilizado son 12 o más gradientes ⁸⁴.

El elipsoide es el método más preciso para visualizar los datos del TD, pero a veces es difícil representarlo en una sección de imágenes. Se puede visualizar de una forma práctica con

una codificación por colores según la dirección principal de la difusión. En el sistema de # codificación de colores que se utiliza, el rojo corresponde a la difusión a lo largo del eje transversal (eje X); azul a difusión a lo largo del eje supero-inferior (eje Z); y verde, a la difusión a lo largo del eje anterior-posterior (eje Y). La intensidad del color es proporcional a la FA ^{79,85}.

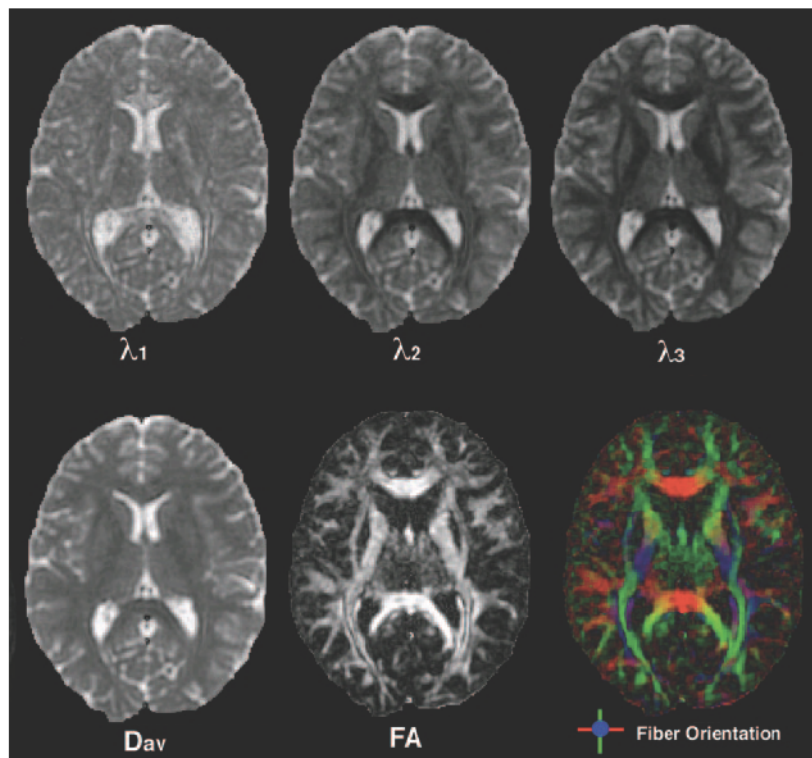


Figura 6: Fila superior: los “eigenvalues” λ_1 , λ_2 y λ_3 se muestran con la misma escala de intensidad. Los “eigenvalues” siempre se ordenan en orden descendente de intensidad, siendo el primer “eigenvalue” el más grande. Abajo a la izquierda: La difusibilidad media (MD) es la media de los 3 “eigenvalues”. Medio inferior: la FA se calcula a partir de los “eigenvalues” del tensor de difusión. Abajo a la derecha: el mapa de FA se puede colorear para mostrar la orientación del “eigenvector” primario, con orientación de izquierda a derecha se representan las fibras en color rojo, con orientación anterior y posterior, de color verde y con orientación superior inferior, de color azul. La intensidad del color es proporcional a la FA ⁷⁸.

3.6. TRACTOGRAFÍA

La tractografía es un método de representación de los datos del TD en 3D. Su objetivo es determinar la conectividad intervoxel en base a la difusión anisotrópica del agua ⁸⁶, las fibras se van representando en todo el cerebro siguiendo de voxel en voxel la dirección de la difusión máxima ⁷⁹. Además, permite localizar y realizar un análisis cuantitativo de determinadas vías neuronales. Como la DTI proporciona solo información microestructural a una baja resolución espacial relativa, se combina a menudo con información anatómica funcional y / o de mayor resolución para delinear las vías específicas ⁸⁷.

La conversión del eje más largo del tensor, V1, en trayectorias neuronales se puede lograr mediante varios algoritmos. Estos algoritmos pueden clasificarse en 2 tipos, determinísticos y probabilísticos.

- *Algoritmos determinísticos:*

Los algoritmos determinísticos fueron los primeros desarrollados y siguen siendo los más utilizados clínicamente. Uno de los primeros fue el algoritmo FACT (Fiber assignment by continuous tracking) ⁸⁶. En este método la trayectoria de la fibra se inicia en un voxel definido por el usuario o región de interés (ROI). Las trayectorias de las fibras siguen el “eigenvector” primario en 3D de voxel en voxel ⁷⁸. La trayectoria finaliza cuando se alcanza un voxel con una FA baja o una curvatura de trayectoria predeterminada entre 2 voxels contiguos ⁸³. El ruido, el movimiento del paciente y la distorsión por los artefactos de la imagen producen cierto detrimento en los métodos FACT deterministas ⁷⁸. Basándonos en el conocimiento anatómico previo, colocaremos los diferentes ROI para cada tracto determinado.

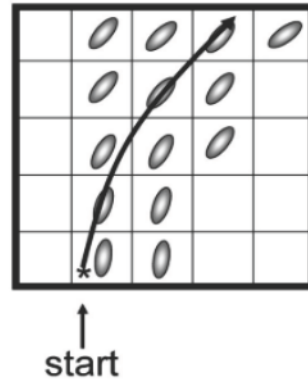


Figura 7: Demostración esquemática del algoritmo FACT. El trayecto comienza en un voxel (o región de interés [ROI]). El programa rastrea los elipsoides siempre que los vectores adyacentes estén fuertemente alineados ⁸³.

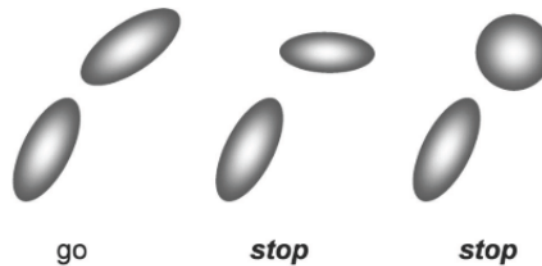


Figura 8: Cuando la orientación del vector se vuelve aleatoria, lo que medimos cuantitativamente por los productos internos de estos vectores, el trayecto termina. La trayectoria también finaliza cuando los elipsoides de difusión se aproximan a una forma esfera ⁸³.

- *Algoritmos probabilísticos:*

Los métodos probabilísticos estudian todas las posibles trayectorias que existen entre dos puntos y dan como resultado un modelo anatómico bastante más complejo.

Estos métodos incorporan la incertidumbre esperada en el algoritmo y se pueden utilizar para determinar una conectividad métrica para cada voxel. La probabilidad de la orientación de una fibra neuronal se puede estimar con una función empírica basada en la FA ⁸⁸, un modelo bayesiano ⁸⁹ o un modelo estadístico ⁹⁰.

Estas técnicas tienden a dispersar las trayectorias más que los métodos deterministas y tienen el potencial de delinear una mayor porción de un tracto de materia blanca. Sin embargo, la precisión de estos métodos todavía está limitada por la información contenida en el tensor de difusión y el método de construcción de la función de densidad de probabilidad ⁷⁸.

3.7. LIMITACIONES DE LA TRACTOGRAFIA

La DTI cuenta con una serie de limitaciones que se deben valorar antes de ponerla en práctica. No obstante, las carencias del modelo no suponen una barrera para su utilización, ya que proporciona unos resultados exclusivos y de gran transcendencia para el estudio de la anatomía cerebral. Desde una perspectiva general, las limitaciones se pueden clasificar en dos categorías diferentes:

3.8. DISTORSIONES DEBIDAS A LA ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

En la Resonancia Magnética por Difusión, al igual que en cualquier otra modalidad de imagen por RM, se producen una serie de artefactos (distorsiones) en las imágenes durante su adquisición, que posteriormente hay que mejorar en el procesado. En neurorradiología, los artefactos de la RM pueden clasificarse de un modo amplio como los debidos al movimiento del paciente, al flujo de sangre y líquido cefalorraquídeo, al muestreo de los datos, a la heterogeneidad del campo o a la desviación química ⁹¹.

En el caso de las imágenes por difusión, estos problemas se ven agravados por el sistema de gradientes de alta intensidad utilizados en el escáner y hacen que las imágenes sean especialmente sensibles a cualquier variación electromagnética y al movimiento ⁹².

- *Las corrientes de Foucault*: las corrientes de Foucault (Eddy currents en inglés) son la principal causa de artefactos en la DTI. El problema está causado por campos magnéticos residuales que persisten después de aplicar los gradientes durante la adquisición de las imágenes, ya que se activan intermitentemente e interfieren con la señal de la RM.

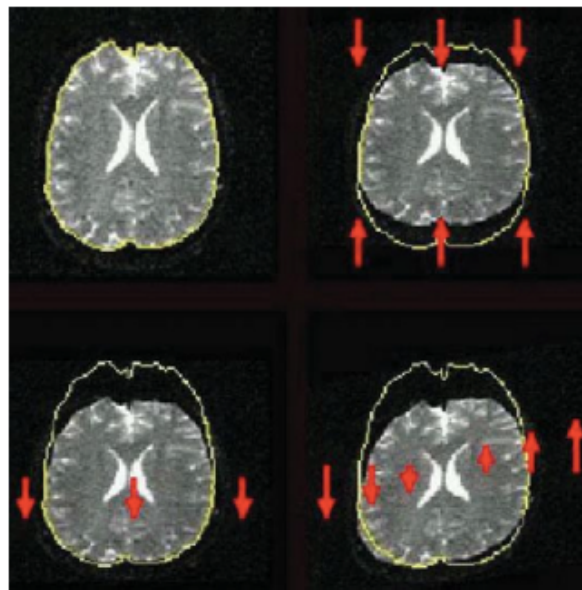


Figura 9: Modos de distorsión resultantes de las corrientes de Foucault: contracción (arriba a la derecha), desplazamiento (abajo a la izquierda) y cortante (abajo a la derecha) ⁹².

Las imágenes pueden sufrir distintos tipos de distorsión, que intentan solucionarse en la etapa de preprocesado antes de calcular el TD. Esta operación suele realizarse tomando uno de los volúmenes como referencia (lógicamente al que no se le ha aplicado ningún gradiente) y alineando el resto respecto a él, pero sigue siendo un problema difícil de solucionar por completo desde el punto de vista del procesado.

- *Efecto Ghosting*: el efecto Ghosting es una distorsión que aparece como un # emborronado de la imagen, como si apareciera un fantasma en ella (de ahí su nombre). El problema se produce por cualquier tipo movimiento que acontezca durante la adquisición de las imágenes. Aunque este también sea una causa de artefactos en las imágenes de RM ordinarias, en las imágenes de difusión se ve agravado nuevamente por la intensidad de los gradientes aplicados.

En la RM ordinaria, con una buena colaboración del paciente pueden conseguirse imágenes de calidad. Sin embargo, en esta modalidad llegan a afectar movimientos muy difíciles de controlar, como las pulsaciones cerebrales. Se ha intentado solucionar utilizando secuencias de eco de espín, pero no se consigue completamente. Por ello, se plantea la idea de utilizar una puerta cardiaca y evitar la adquisición de imágenes durante las pulsaciones del corazón, pero esta técnica ralentiza mucho todo el proceso. Este problema abre un campo de procesado en el que hay que trabajar para encontrar una técnica que elimine estos artefactos de forma automática ⁹².

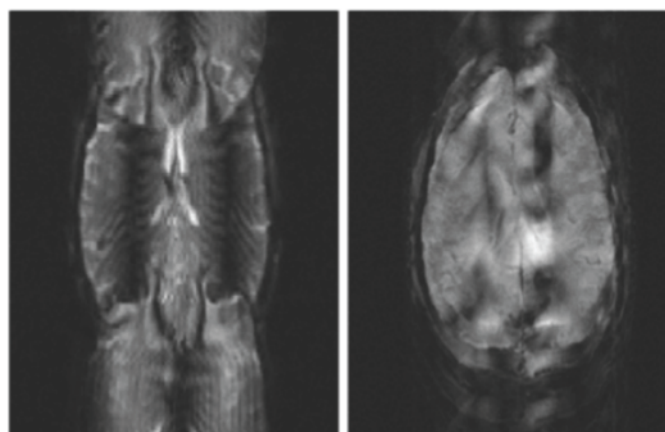


Figura 10: Artefacto de movimiento típico por efecto ghosting ⁹².

3.9. LIMITACIONES PROPIAS DEL MODELO

Estas limitaciones están ocasionadas por todas las suposiciones y simplificaciones que se realizan en el desarrollo matemático del tensor, por las que se producen pérdidas de información en distintas etapas del proceso. En primer lugar, se asume que la difusión de agua está determinada únicamente por los axones, mientras que realmente influyen otras estructuras cerebrales. Además, dentro de un vóxel la difusión tiene lugar en varias orientaciones, pero la imposibilidad de reducir más la resolución de la imagen hace que a cada píxel se le atribuya una única dirección. La segunda pérdida de información ocurre por el hecho de cuantificar la difusión en un número limitado de orientaciones, que deben ser seis como mínimo. Por último, se simplifica toda la información a tan sólo seis parámetros, con los que se pretende reconstruir la anatomía cerebral.

El TD asume que todos los tractos que atraviesan un píxel tienen la misma orientación y les asigna la del eje principal del elipsoide modelado. Sin embargo, en más del 30% de los casos se cruzan al menos dos conjuntos de fibras con distinta dirección, por lo que la estimación del tensor es incorrecta en esos puntos. Por este motivo, aparece la mayor deficiencia de la técnica, ya que diferentes configuraciones anatómicas pueden producir los mismos resultados, siendo imposible determinar cuál es la configuración original. A pesar de esto, el TD es el mejor modelo que utiliza una aproximación de primer orden para estimar la anatomía de las fibras. En muchas investigaciones esta estimación es suficiente y no es necesario invertir en más recursos para obtener toda la información al detalle ⁹².

Por último, otra de las limitaciones importantes de tractografía es que no está completamente validada. Los intentos de validar clínicamente esta técnica se han realizado basándose en comparaciones de las imágenes y la neuroanatomía conocida. Estudios que evalúan la tractografía determinista en pacientes sometidos a pruebas electrofisiológicas

intraoperatorias indicaron que la tractografía puede subestimar los tractos nerviosos ^{93,94}. Esta herramienta debe ser utilizada con precaución, sabiendo que estamos observando sólo una fracción de la realidad. El enfoque probabilístico mencionado anteriormente representaría más fibras, lo que llevaría a una subestimación menos seria. Sin embargo, debido a que los factores relevantes deben ser juzgados en cada caso en base al conocimiento anatómico, queda por demostrar si el enfoque probabilístico es una herramienta mejor ⁸³.

ESTADO DEL ARTE

La identificación de los candidatos idóneos para la cirugía de la ELT ha sido objeto de una extensa investigación en los últimos años, sobre todo en lo que se refiere a las técnicas de neuroimagen. Los avances tanto en la adquisición de imágenes, como en el postprocesamiento han permitido avanzar en el mapeo in vivo de la distribución regional de anomalías de la red neuronal en pacientes con ELT ¹².

Los estudios cuantitativos de RM estructural basados en volumen, morfometría basada en vóxel, mapeo del grosor cortical y análisis de covarianza han mostrado una pérdida generalizada, coordinada y progresiva de la sustancia gris cortical en regiones temporales y extra-temporales ⁷¹. Estos hallazgos se han complementado con los hallazgos descritos en la sustancia blanca mediante estudios de DTI ⁷²⁻⁷⁴.

1. ESTUDIOS CUANTITATIVOS DE RM ESTRUCTURAL

El análisis cuantitativo de la RM ha ofrecido una perspectiva única para estudiar alteraciones estructurales en la ELT in vivo y obtener más información sobre sus patrones espaciales y su correlación clínica.

1.1. ANÁLISIS VOLUMÉTRICO

Los estudios basados en el análisis volumétrico de RM confirman en gran medida los estudios histológicos y proporcionan una imagen más completa del alcance regional de las anomalías estructurales presentes en la ELT. El análisis volumétrico demuestra atrofia en múltiples estructuras límbicas, incluyendo el hipocampo, el córtex entorrinal, la amígdala ⁹⁵⁻⁹⁷, el neocórtex temporopolar, perirrinal y temporal lateral ⁹⁸ y el tálamo ^{99,100}. Asimismo, en el hipocampo y el tálamo, el mapeo de la superficie ha permitido localizar las anomalías estructurales a nivel subregional ¹⁰⁰⁻¹⁰².

Además, Seidenberg et al, determinaron con este tipo de análisis que la alteración en el # hipocampo y su conectividad neural se extiende más allá del hemisferio ipsilateral, afectando también al contralateral ¹⁰³.

1.2. ANÁLISIS BASADO EN Voxel (ABV)

El ABV es una técnica que facilita la identificación de cambios estructurales sutiles que no son fácilmente evidentes en la inspección visual. Implica el registro de la exploración cerebral de un individuo en el espacio estereotáctico, la corrección del sesgo de homogeneidad de campo y la segmentación de la materia blanca, gris y el líquido cefalorraquídeo. Las imágenes resultantes son mapas estereotácticos voxel por voxel del volumen de tejido que se procesan y utilizan para análisis estadístico ¹². Bonilha et al. demostró que el análisis automatizado de RM fue más preciso, rápido e imparcial que la morfometría manual, y que puede proporcionar una estimación cuantificable de la atrofia del hipocampo ¹⁰⁴.

Los estudios de Bernasconi et al, confirmaron que las alteraciones de la sustancia gris se extienden más allá del hipocampo, involucrando otras áreas límbicas como el cíngulo y el tálamo, así como áreas extralímbicas, particularmente el lóbulo frontal ¹⁰⁵. Incluso se han demostrado anomalías en el 14% de los pacientes con secuencias de RM normales ¹⁰⁶.

Sin embargo, los estudios de Keller et al, concluyeron que es poco probable que el ABV tenga alguna utilidad clínica dada la falta de robustez para las comparaciones individuales. Sin embargo, puede ayudar a dilucidar algunas preguntas de investigación importantes no resueltas, como la forma en que las convulsiones recurrentes afectan la morfología hipocampal y extrahipocampal ¹⁰⁷.

1.3. ANÁLISIS DE GROSOR CORTICAL

En comparación con los análisis tradicionales, esta técnica tiene la ventaja de evaluar # todo el cerebro sin requerir una hipótesis a priori con respecto a la localización de la anomalía buscada. Además de esto, también está menos influenciado por las variaciones girales individuales. Este análisis ha demostrado que la ELT se asocia con extensas anomalías de la región neocortical. Estas anomalías, abarcan no solo las estructuras mesiales temporales, sino también las neocorticales prefrontal, fronto-central, cíngulo, occipito-temporal y temporal lateral ^{3,100,108–110}.

Mueller et al, estudiaron las anomalías neocorticales en pacientes con y sin EMT, encontrando que el patrón de adelgazamiento en la ELT sin EMT fue diferente del patrón en EMT, sugiriendo que diferentes redes epileptogénicas podrían estar involucradas en ambos tipos de epilepsia, apoyando la idea de que pueden representar dos síndromes de ELT distintos ¹¹¹.

Aunque los fundamentos biológicos exactos de la pérdida de materia gris en diferentes regiones del cerebro no están claros, es probable que reflejen una combinación de pérdida neuronal y reorganización sináptica ¹¹², posiblemente secundaria a las convulsiones ¹¹³.

1.4. ANÁLISIS DE COVARIANZA

Las redes estructurales también pueden ser estudiadas mediante el análisis de covarianza de las técnicas morfológicas basadas en RM ^{114,115}. De acuerdo con el marco del análisis de covarianza, una alta correlación en los marcadores morfológicos entre dos regiones a través de los sujetos puede interpretarse como un enlace de red, mientras que una baja correlación indica que no hay enlace. Este marco de correlación no infiere conexiones anatómicas directas entre pares de regiones ⁷¹.

En la ELT, varios análisis recientes de la covarianza han encontrado correlaciones estructurales anormales entre las regiones mesiotemporal y neocortical ^{111,116,117}, regiones

talámicas y neocortical ^{100,118}, y dentro de las redes córtico-corticales ¹¹⁸. Al correlacionar el grosor de la corteza entorrinal con el de las neocorticales, Bernhardt et al, encontraron una disminución de la coordinación estructural entre las regiones temporales mesiales y las neocorticales temporales laterales, lo que sugiere una ruptura de la conexión dentro de los circuitos témporo-límbico ¹¹⁷. Además, el análisis de covarianza de los circuitos tálamo-corticales ha mostrado cambios estructurales y metabólicos del tálamo con el neocortex ¹⁰⁰ y con regiones mesiales temporales ¹¹⁸ enfatizando un papel clave de esta estructura en la red patológica de ELT.

2. ESTUDIOS DE DTI

Los estudios estructurales cuantitativos de RM pueden localizar un conjunto de regiones afectadas en la ELT, sin embargo, no abordan directamente cómo se interrelacionan estas regiones. Para ello, los datos de la DTI proporcionan una aproximación de la arquitectura de la sustancia blanca al describir no solo la direccionalidad, si no también, la magnitud de la difusión del agua en cada voxel de la imagen ¹¹⁹. En los últimos años, se han publicado varios estudios con un alto grado de consistencia.

2.1. DTI Y EPILEPSIA

Diehl et al en 1999 fue el primero que realizó un estudio de difusión en un paciente epiléptico. Realizó un estudio periictal en un paciente de 35 años durante un estatus epiléptico por una lesión en el lóbulo frontal derecho, y observó un área única de aumento de señal (disminución en ADC) en la región electrocorticográfica correspondiente al inicio de las crisis que se mapeó de forma intraoperatoria ¹²⁰. En ese mismo año, Wieshmann et al, realizó un estudio para cuantificar la difusión en el hipocampo en pacientes con epilepsia, para ello realizó estudios

de difusión en 20 sujetos (14 pacientes con epilepsia y 6 controles), y vio que los hipocampos que cumplieron con los criterios de RM estructural para esclerosis hipocampal, tuvieron un índice de anisotropía más bajo que el hipocampo normal en esos pacientes y el hipocampo de los controles ¹²¹.

2.2. DTI Y EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL (ELT)

Arfanakis et al en 2002, fue el primero que demostró alteraciones en la FA y MD más allá del lóbulo temporal en pacientes con ELT. Observó una FA significativamente más baja y una MD más alta tanto en cuerpo calloso como en cápsula externa de los pacientes en comparación con los controles. Además, correlacionó significativamente la FA de la parte posterior del cuerpo calloso con la edad al inicio de la epilepsia ¹²².

Posteriormente, Concha et al, en 2005, demostró que las alteraciones de sustancia blanca, no solo se limitaban al hemisferio ipsilateral donde se generaban las crisis. Realizó un estudio con 8 pacientes con ELT y EMT unilateral y 9 controles sanos. Se analizaron fórnix y cíngulo cuantitativamente, observando una reducción simétrica bilateral en la FA en el fórnix, junto con un aumento en la movilidad del agua perpendicular al eje de las fibras. Los hallazgos en el cíngulo fueron similares a los del fórnix con la excepción de que la MD fue significativamente mayor en este último. Estos hallazgos sugirieron que la ELT con EMT unilateral se asocia con una patología bilateral del sistema límbico ¹²³.

Desde entonces, otros grupos han investigado las anomalías de la DTI en la sustancia blanca de los pacientes con ELT. Se han demostrado descensos de FA en tractos temporolímbicos como el FORX ^{72,123}, las fibras PHC ^{72,124}, el FU ^{73,125,126} y el CG ^{72,127}. En los fascículos longitudinal superior e inferior ^{126,128}, las cápsulas interna y externa ^{129,130} y el cuerpo calloso ^{127,129} también se han observado estos cambios. Aunque ha habido cierto grado de

variabilidad entre los estudios, que probablemente refleja variabilidad en poblaciones de pacientes y técnicas de análisis, lo que parece claro, es que la ELT está asociada a extensas y bilaterales anormalidades de la sustancia blanca cerebral, particularmente en pacientes con EMT unilateral ¹³¹.

2.3. DTI Y ELT CON ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL (ELT-M) VS ELT NO LESIONAL (ELT-NL)

Por otra parte, se ha visto que la epilepsia del lóbulo temporal con EMT (ELT-m) y sin EMT (ELT-nl) muestra diferentes patrones de pérdida neuronal cortical, lo que sugiere que la distribución del daño de la sustancia blanca también puede diferir entre estos subgrupos.

Concha et al en 2009, reclutó 17 pacientes con ELT-m, 13 pacientes con ELT-nl y 25 controles. Concluyó que mientras que algunos haces de materia blanca se veían afectados por igual en ambas formas de ELT, las anomalías de los haces directamente relacionadas con las estructuras temporales mesiales (es decir, el fórnix y el cíngulo) parecían ser exclusivas de ELT con EMT ¹²⁷.

Scanlon et al, estudió las anomalías tanto de sustancia blanca como de sustancia gris en ambos grupos de pacientes. Para ello, comparó mapas de FA generados utilizando técnicas de estadística espacial basada en el tracto (TBSS) con técnicas de análisis basado en vóxel (ABV) para identificar alteraciones de la sustancia gris. Concluyó que a pesar de la atrofia generalizada y extensa de la sustancia gris que mostró diferentes patrones anatómicos en ambos subgrupos, los pacientes con EMT demostraron anormalidades de FA más extensas que los pacientes con ELT-nl ¹²⁹.

2.4. DTI Y ELT IZQUIERDA VS DERECHA

Respecto a las diferencias en las anomalías de la sustancia blanca según el foco epileptógeno se encuentre en el hemisferio izquierdo o en el derecho, hay estudios contradictorios.

Focke et al, en 2008, estudió 21 pacientes con EMT izquierda y 12 con EMT derecha. Observó cambios de difusión más generalizados en el lóbulo temporal ipsilateral y el sistema límbico bilateral en los pacientes con EMT izquierda que en los pacientes con EMT derecha. En el grupo de EMT derecha, los cambios fueron más restringidos, pero también involucrando al lóbulo temporal y el giro frontal inferior contralateral. Además, sugirió que la propagación de las crisis podría estar más extendida en el hemisferio dominante del lenguaje, comúnmente en el lado izquierdo, sobre la base de una mejor conectividad preexistente en dicho lóbulo ¹²⁸.

En la misma línea, Ahmadi et al, en 2009, estudió 21 pacientes con ELT (11 derecha y 10 izquierda) y 21 controles. Encontró reducciones generalizadas de la FA que fueron más pronunciadas en los tractos de fibras ipsilaterales al foco epileptógeno, siendo bilaterales y más extensas en los pacientes con ELT izquierda. Vieron que los pacientes con ELT izquierda tenían 6 tractos de fibras ipsilaterales y 4 contralaterales con FA disminuida; y los pacientes con ELT derecha tenían 4 tractos ipsilaterales pero ninguno contralaterales con FA disminuida en comparación con los controles ⁷².

De forma contraria a estos estudios, Liu et al, estudiaron 23 pacientes con EMT (15 izquierdos y 8 derechos), 15 ELT-nl y 21 controles. Además de observar que las anomalías de la difusión en los tractos dentro y más allá del lóbulo temporal en pacientes con EMT estaban más extendidas que en los pacientes con ELT-nl. Los pacientes con EMT derecha tenían anomalías bilaterales más extensas en comparación con los pacientes con EMT izquierda. El subgrupo con EMT derecha mostró una FA reducida en 7 tractos bilaterales y 2 tractos

ipsilaterales, mientras que el subgrupo de EMT izquierda mostró una FA reducida en 4 tractos bilaterales y 2 tractos ipsilaterales ¹³².

Otras técnicas como la volumetría de imágenes ponderadas en T1 y el SPECT, han demostrado anomalías más extensas en la EMT derecha. Se observó una hipoperfusión interictal más frecuente del hipocampo contralateral en SPECT en EMT derecha en comparación con EMT izquierda ¹³³ y la reducción del volumen de materia gris fue significativamente más extensa EMT derecha que en EMT izquierda ¹³⁴.

Dadas las observaciones contradictorias en la literatura, se necesita más trabajo para caracterizar mejor las diferencias en la extensión de los cambios estructurales asociados con ELT derecha e izquierda.

2.5. PREDICCIÓN DE LA LATERALIDAD DEL FOCO EPILEPTÓGENO MEDIANTE DTI

Respecto a la posible utilidad de la DTI como método predictor de la lateralidad del foco epileptógeno en pacientes con ELT, se han utilizado varias técnicas para intentar una posible aproximación.

Algunos estudios han realizado un análisis estadístico de función discriminante con los datos de FA y MD obtenidos de la DTI en algunos de los fascículos estudiados. Concha et al, utilizó los parámetros de difusión del fascículo longitudinal inferior, y encontró una correcta lateralización en el 87% de los pacientes estudiados (en los pacientes con EMT esta correlación fue del 91%, y en los pacientes sin esclerosis mesial temporal fue del 71%) ⁷³. Ahmadi et al, utilizando el fascículo uncinado y el parahipocampal, notificó una correcta lateralización en el 90% de todos los casos analizados (100% correcto en todos los pacientes sin esclerosis del hipocampo) ⁷².

Un estudio reciente de Pustina et al, ha intentado estudiar la relación entre DTI, RM # estructural y PET para predecir la lateralidad de la ELT. Realizó modelos de regresión logística a partir de cada modalidad por separado y de los tres en combinación. Encontrando el PET como la mejor predicción del modelo, las combinaciones de PET con las otras modalidades no funcionaron mejor que el PET solo ¹³⁵.

Por otro lado, An et al, utilizando técnicas de TBSS junto con enfoques de aprendizaje automático, clasificó correctamente a los pacientes en EMT izquierda y derecha en un 90.6% de los casos ¹³⁶. En esta misma línea, Del Gaizo et al, a través de enfoques de aprendizaje automático, utilizan la curtosis media, la MD y la FA para tratar de clasificar correctamente la ELT. Vieron que la curtosis media logró una mayor precisión que la FA y la DM en los modelos predictivos. Sugiriendo este modelo como el más prometedor en la identificación de la ELT y la DTI ¹³⁷.

Quizás el futuro, esté en el uso de modelos computacionales de mapas de conexión cerebral basados en DTI, llamados “conectomas”. El concepto de “conectoma” es relativamente nuevo en el campo de la neurociencia. El concepto fue acuñado en 2005 para referirse a un mapa integral de conexiones neuronales dentro del cerebro. En la neurociencia tradicional, estas vías fueron definidas por disección de fibras, tinción histológica y trazado axonal. Con la llegada de la DTI, todo el campo de la neurociencia computacional ha evolucionado para utilizar técnicas de neuroimagen conjuntamente con modelos matemáticos para dilucidar el cableado eléctrico del cerebro humano ¹³⁸. Un estudio de la Universidad de Tokio, realizando un abordaje de aprendizaje automático de los conectomas basados en DTI, predijo la lateralización del foco epileptógeno con una precisión de hasta el 86,4% para epilepsia derecha vs. izquierda ¹³⁹.

2.6. DTI Y DETERIORO COGNITIVO EN ELT

Otro de los objetivos de los estudios de DTI en pacientes con ELT, es analizar las anomalías estructurales temporales y extratemporales en correlación con el deterioro cognitivo sufrido por estos pacientes.

Los estudios son escasos y sus resultados controvertidos. El primer estudio que sugirió una relación entre los parámetros de difusión y la memoria en la ELT fue el de Lui et al en 2005, donde los autores encontraron que un aumento en las mediciones del coeficiente de difusión aparente en las estructuras del hipocampo se correlacionaba con el deterioro de la memoria en pacientes con ELT ¹⁴⁰. Posteriormente, Yogarajah et al en 2008, realizaron un análisis de tractografía en 18 pacientes con ELT unilateral y 10 controles sanos, encontrando correlaciones significativas en los pacientes con ELT izquierda, entre la FA izquierda y derecha en el giro parahipocampal y la memoria verbal y no verbal respectivamente ¹⁴¹. Mc Donald et al, investigaron la relación entre la integridad de la sustancia blanca cerebral y el rendimiento de la memoria en 17 pacientes con ELT, encontraron que los aumentos en la DM del fascículo uncinado, parahipocampal y fronto occipital inferior izquierdos, se asociaron con una memoria verbal más deteriorada ¹⁴². Diehl et al, exploraron la relación del fascículo uncinado con los test auditivos y verbales de la memoria inmediata y diferida, encontrando que la integridad del fascículo podría estar relacionada con el rendimiento de la memoria en pacientes con ELT izquierda ¹²⁵. Cíngulo y fórnix fueron investigados por Alexander et al en 2014; estudiaron las correlaciones entre el sistema límbico y la función cognitiva y sugirieron que solo la integridad del fórnix izquierdo tenía una importante correlación anatómica con la función cognitiva ¹⁴³.

Al analizar por separado pacientes con ELT izquierda y derecha, la mayoría de los estudios han encontrado una correlación positiva entre la memoria y la FA en los tractos ubicados en el lado izquierdo de los pacientes con ELT izquierda, y no han encontrado ninguna correlación en los pacientes con ELT derecha. En 2010, Riley et al analizaron datos de DTI de 12

sujetos con ELT (10 ELT izquierda y 2 ELT derecha) y 10 controles sanos de la misma edad y realizaron un análisis estadístico basado en voxel de FA. Como resultado, la FA media se correlacionó positivamente con la memoria diferida en el lóbulo temporal anterior ipsilateral y la memoria inmediata en el lóbulo temporal mesial ipsilateral ¹⁴⁴. Rodríguez Cruces et al en 2018, publicaron la serie más grande hasta la fecha; incluyeron 26 pacientes con ELT y 24 controles sanos, encontrando una marcada asociación entre las capacidades cognitivas y la FA particularmente en los pacientes con ELT izquierda, no pudiendo encontrar correlaciones estadísticamente significativas en pacientes con ELT derecha ¹⁴⁵.

Finalmente, se ha estudiado la correlación entre DTI y memoria en pacientes con y sin EMT. Alexander et al en 2014, encontraron una asociación entre el fórnix izquierdo y la velocidad de procesamiento en pacientes con ELT-nl, pero no encontraron ninguna correlación con las pruebas de memoria ¹⁴³. Por el contrario, Narenmandula et al, estudiaron recientemente la relación entre la microestructura de la sustancia blanca y la función de memoria y lenguaje en un grupo de ELT-nl, y encontraron que la FA del fórnix izquierdo se correlacionó significativamente con las puntuaciones de memoria verbal y no verbal a largo plazo ¹⁴⁶.

2.7. ESTUDIOS DE DOMINANCIA HEMISFÉRICA

Finalmente, se ha intentado evaluar el valor predictivo de la DTI para clasificar el hemisferio dominante para el lenguaje en relación con el estándar existente, el test de Wada. Ellmore et al en 2010, mediante estudio de DTI, observaron que había un aumento de la FA en los tractos arcuato, uncinado y longitudinal inferior, y de esta forma clasificaron a la mayoría de los pacientes (19 de 23) de la misma forma que el test de Wada. Además, realizaron un modelo de regresión logística que además de la FA incluyó la actividad de la RM funcional en el área de Broca y la habilidad con la mano, este modelo fue capaz de clasificar al 95.6% de los pacientes correctamente. Por lo tanto, concluyeron, que el aumento de la FA sola tiene un poder

predictivo significativo para determinar la lateralidad del lenguaje, y que esta distribución marcadamente asimétrica en el hemisferio dominante puede reflejar una conectividad mejorada entre los lóbulos frontal y temporal para respaldar los procesos del lenguaje ¹⁴⁷.

Pustina et al en 2014, estudiaron 24 pacientes con ELT (12 izquierdos y 12 derechos) y 12 controles pareados. Mediante un análisis basado en vóxel antes y después de la cirugía, ambos grupos de pacientes mostraron FA reducida bilateral en numerosos tractos, pero los pacientes con ELT izquierda mostraron efectos más extensos, incluidos los tractos del lenguaje en el hemisferio contralateral (fascículo longitudinal superior y uncinado). Después de la cirugía, la FA disminuyó ipsilateralmente en ambos grupos, lo que afectó al fórnix, uncinado, estría terminalis y cuerpo calloso. En los pacientes con ELT izquierda, los valores bajos de FA preexistentes en los fascículos longitudinal superior derecho (fluencia verbal) y uncinado se normalizaron después de la cirugía. Por lo tanto, concluyen que hay una reorganización en los tractos de lenguaje no dominantes después de la resección del hemisferio dominante. Los resultados indican que los pacientes con ELT izquierda, a pesar de mostrar más daño inicial en la sustancia blanca, tienen mayor potencial de adaptación después de la operación que los pacientes con ELT derecha ¹⁴⁸.

Los resultados de estos estudios son prometedores, pero ninguno de ellos está validado para su uso en la valoración prequirúrgica de los pacientes con ELT, por lo que son necesarios más estudios para confirmar dichos hallazgos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como hemos visto previamente, la evaluación prequirúrgica en la cirugía de la epilepsia # es compleja y requiere de múltiples pruebas diagnósticas, algunas de ellas invasivas. Concretamente, en la ELT, la cirugía en pacientes adecuadamente seleccionados (amigdalohipocampectomía, en sus diversas modalidades), da como resultado porcentajes de pacientes libres de crisis entre el 70 y el 90% ²⁻⁴. Dado que sigue habiendo un subgrupo de pacientes que no responden a la cirugía y continúan incapacitados por sus crisis, la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos localizadores de la ZE continúa siendo un reto en investigación.

Las alteraciones de la sustancia blanca cerebral han sido relacionadas con la ELT, muchas de ellas son asimétricas y están demostrando cada vez más su importancia como dato localizador de la ZE ^{72,73,135,149}. Además, el concepto de redes neuronales epileptogénicas ha ganado popularidad en la última década, principalmente a través de los estudios neurofisiológicos y de imagen. De acuerdo con este modelo, el episodio crítico en la epilepsia en general, y del lóbulo temporal en particular, no proceden de una sola área del cerebro (en este caso, de las estructuras mesiales temporales), sino de varias estructuras corticales y subcorticales, formando una red de nodos interconectados, que podría extenderse en diversas áreas del lóbulo temporal e incluso fuera de él a través de la sustancia blanca cerebral ^{2,70}. Con la secuencia de DTI de RM, podemos estudiar estas redes de sustancia blanca cerebral. Diferentes estudios publicados han demostrado diferencias significativas de los parámetros de difusión en ciertas áreas cerebrales en pacientes con epilepsia, lo cual sugiere que su caracterización puede ser útil en el estudio y en el tratamiento quirúrgico de estos pacientes ^{72-74,135,150}, si bien los estudios son muy escasos y aún no se han podido establecer conclusiones.

Por otro lado, sabemos que la ELT está asociada al deterioro de la memoria, especialmente en pacientes con EMT ¹⁵¹. La confirmación de este deterioro cognitivo, estructuralmente localizado ipsilateral al foco epileptogénico, es crucial para seleccionar candidatos a la cirugía ⁵⁶. Algunos estudios han demostrado la relación entre el rendimiento de

la memoria y la patología del hipocampo ^{152,153}, sin embargo, la atrofia del hipocampo por sí sola no puede explicar la magnitud de las alteraciones de la memoria observadas, lo que nos lleva a examinar la contribución de las estructuras adyacentes de sustancia blanca y gris ¹⁵⁴. Además, los pacientes con dominancia dudosa generalmente necesitan someterse a pruebas invasivas (como el test de Wada), para ayudar a localizar las estructuras cerebrales responsables de su deterioro de la memoria. Incluso después de esas pruebas, hay un subgrupo de pacientes en los que los resultados no son precisos. Por lo tanto, existe la necesidad de pruebas nuevas y más objetivas que ayuden a cuantificar y localizar la pérdida de memoria en estos pacientes para realizar a una correcta selección de candidatos a la cirugía.

1. HIPÓTESIS

Dado que los pacientes con ELT presentan cambios difusos en la sustancia blanca cerebral, tanto ipsilaterales como contralaterales al foco epileptógeno, proponemos:

- 1- El estudio de los tractos de sustancia blanca tanto temporales como extratemporales, mediante secuencia de DTI, como un método diagnóstico preoperatorio capaz de predecir la localización de la ZE mediante la identificación de áreas de sustancia blanca cerebral afectadas (especialmente en pacientes con RM estructural informada como normal).
- 2- Poder definir el déficit cognitivo de estos pacientes y disminuir la necesidad de pruebas invasivas, para finalmente, ayudar a una correcta selección de candidatos a la cirugía.

2. OBJETIVOS

Por lo tanto, nuestros objetivos son:

- 1- Estudiar los diferentes tractos de sustancia blanca cerebral, tanto temporales como extratemporales, implicados en la ELT y observar su diferencia con un grupo control.
- 2- Estudiar las diferencias en los tractos de sustancia blanca cerebral entre pacientes con esclerosis mesial temporal y pacientes con RM informadas como normales.
- 3- Estudiar la relación de las alteraciones de la difusión (FA y MD) de los tractos de sustancia blanca mencionados anteriormente con la memoria verbal y no verbal en pacientes con ELT.
- 4- Analizar las alteraciones de FA y MD y su relación con el deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis mesial temporal y en pacientes con ELT no lesional.
- 5- Analizar la utilidad de la DTI como localizador de la ZE en pacientes con ELT mediante el análisis de FA y MD de la sustancia blanca cerebral.

MATERIAL Y MÉTODO

1. PARTICIPANTES

1.1. DTI COMO LOCALIZADOR DE LA ZE.

Se estudiaron y realizaron dos grupos:

A- *Pacientes con ELT:*

Se incluyeron doce pacientes con ELT en el estudio. A todos se les realizó una evaluación prequirúrgica completa que incluyó historia clínica y examen físico, EEG de superficie en vigilia, resonancia magnética craneal (RM), SPECT cerebral intercrítico, estudio neuropsicológico y psiquiátrico, y estudio de video-EEG crítico e intercrítico. En todos los casos, el estudio estándar de video-EEG no fue suficiente para localizar el área epileptogénica, por lo que once pacientes requirieron la implantación de electrodos bilaterales de foramen oval (EFO) y uno, de electrodos profundos (SEEG).

Se realizó un nuevo estudio de video-EEG después de estos métodos invasivos para la localización del inicio de la crisis.

Los pacientes se clasificaron en ELT derecha (n = 8) y ELT izquierda (n = 4) según los resultados de video-EEG, semiología de crisis y neuroimagen ^{2,155}. En seis pacientes, la RM prequirúrgica mostró la existencia de signos sugestivos de esclerosis del hipocampo (disminución del volumen general, pérdida de la estructura interna en las imágenes ponderadas en T1 y aumento de la señal en las imágenes ponderadas en T2) que se confirmó histopatológicamente, mientras que los estudios restantes se informaron como normales.

Tras valoración en sesión clínica multidisciplinar, todos los pacientes se sometieron a resección cortical y amigdalohipocampectomía, utilizando la técnica de Spencer modificada ^{49,156}. Se mantuvo la misma medicación sin cambios durante el primer año postoperatorio. Los pacientes fueron seguidos y clasificados según la presencia o ausencia de crisis de acuerdo con la clasificación de Engel ¹ a los seis meses, uno y dos años. Para garantizar que los pacientes

fueran correctamente valorados y lateralizados, todos los pacientes incluidos fueron clasificados como Engel I o II a los dos años, que confirma el acierto de la intervención quirúrgica.

B – Grupo control:

Otro grupo de doce voluntarios sanos fueron reclutados como grupo de control. No hubo diferencias grupales entre los pacientes y los controles en edad (media = 43,6 años para ambos grupos) o distribución de género (4 hombres, 8 mujeres para ambos grupos). Todos los controles sanos estaban libres de trastornos neurológicos o psiquiátricos en el momento del estudio.

1.2. RELACIÓN ENTRE DTI Y DISFUNCIÓN COGNITIVA

Para el estudio del déficit cognitivo, se incluyeron siete pacientes más con ELT (n total = 19, n ELT derecha = 12, n ELT izquierda = 4). 17 pacientes eran diestros y 2 zurdos. En 11 pacientes, la RM prequirúrgica mostró la existencia de signos sugestivos de EMT, mientras que los estudios restantes se informaron como normales.

Todos los pacientes se sometieron a una evaluación neuropsicológica integral como parte de su estudio prequirúrgico^{56,61}. Se utilizaron cuatro test de memoria del Wechsler Memory Scale – Third Edition (WMS-III)¹⁵⁷. Los test de memoria lógica (ML) I y II se utilizaron para evaluar la memoria verbal inmediata y a largo plazo; y los test de reproducción visual (RV) I y II se utilizaron para evaluar la memoria no verbal inmediata y a largo plazo respectivamente.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y el estudio fue aprobado por la junta del comité de ética local.

2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

2.1. ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

Las imágenes de RM de los primeros 12 pacientes fueron adquiridas en una RM 1.5T General Electric. Los datos de difusión se obtuvieron utilizando una secuencia de imagen ecoplanar de disparo único con los siguientes parámetros: TR = 11 000 ms; FOV = 280 x 280 mm²; tamaño de la matriz = 128 x 128; tamaño de vóxel 1.1 x 1.1 mm; espesor de corte = 3 mm; 25 direcciones de difusión no colineales con un valor b de 1000 s / mm².

La secuencia DTI de los últimos 7 pacientes se adquirió usando una RM 3T Philips Achieva, se obtuvieron imágenes ponderadas por difusión con 32 direcciones de gradiente con secuencia de imagen ecoplanar de giro, TE = 60 ms, TR = 8300 ms, FOV = 224 x 224 mm², matriz tamaño = 118 x 118, tamaño de vóxel = 2 x 2 mm, espesor de corte = 2 mm y valor b de 800 s / mm².

Las imágenes de los controles se obtuvieron utilizando una RM 3T General Electric con una bobina de 8 canales. Se obtuvieron imágenes ponderadas por difusión con 60 direcciones de gradiente con secuencia de imagen ecoplanar de giro, TE = 86.6, TR = 12,000, matriz tamaño = 128 x 128, tamaño de vóxel = 0.97 x 0.97 mm, grosor de corte = 3 mm y valor b de 1,000 s / mm².

Las imágenes ponderadas en T1 se obtuvieron utilizando un eco de gradiente de adquisición rápida preparado por magnetización tridimensional, proporcionando vóxeles isotrópicos de 1 x 1 x 1 mm.

2.2. PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

Los datos de difusión se corrigieron para las corrientes de Foucault y las distorsiones de movimiento utilizando las herramientas del software FSL (v.5.0.6, FMRIB, <http://fsl.fmrib.Ox.ac.uk>) ¹⁵⁸. El tensor de difusión se reconstruyó utilizando un modelo lineal por mínimos

cuadrados, del cual se extrajeron los vectores y valores principales y se asumió que la dirección # de las fibras correspondía a las de vector con mayor valor principal. Finalmente se calcularon los mapas de anisotropía fraccional (FA) y difusividad media (DM) a partir de los valores principales generados. Los mapas de FA permiten cuantificar la integridad de la microestructura a través del cálculo de la anisotropía en cada vóxel. Los valores de FA se mueven en un rango de 0 (ninguna dirección privilegiada, medio isotrópico) a 1 (se favorece una dirección principal respecto a las otras). El mapa de DM es el promedio de los diferentes valores principales y refleja una medida global de la organización tisular cerebral vóxel a vóxel.

Para poder identificar una lateralización anormal de la integridad de sustancia blanca en los principales haces vóxel a vóxel y para realizar las correlaciones entre sujetos inter vóxel y entre las puntuaciones de memoria, se utilizaron las librerías de Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) de FSL ¹⁵⁹. Concretamente, los mapas de FA de cada paciente se normalizaron utilizando una transformación no lineal al Montreal Neurologic Institute FA template (FMRIB58_FA, MNI152 space) y se calculó un mapa de FA promedio que se utilizó para crear un “esqueleto FA medio”. Este esqueleto es una representación pseudo anatómica del punto central de los principales tractos de fibras de sustancia blanca cerebral. Cada mapa de FA normalizado se proyectó sobre este esqueleto promedio donde posteriormente se realizaron inferencias estadísticas vóxel a vóxel.

Los análisis de tractografía se completaron con el software 3D Slicer v4.6.2 ¹⁶⁰. Las imágenes corregidas se importaron al 3D Slicer, donde se calculó el tensor de difusión. La exploración anatómica ponderada en T1 también se importó y se superpuso a la imagen de DTI mediante registro lineal ¹⁶⁰. Finalmente, se generó un modelo de tractografía de tensor único con espaciado inicial de semillas = 2 mm, umbral inicial de FA de siembra = 0.2, umbral de detención de FA = 0.15, umbral de curvatura = 0.6 y distancia de integración = 0.5.

2.3. RECONSTRUCCIÓN DE LAS FIBRAS

Se seleccionaron siete tractos de sustancia blanca para el análisis. La selección se basó en estudios anteriores^{72,127,135,142-144,161-164} y conexiones anatómicas con el hipocampo. Estos tractos se reconstruyeron de forma individual colocando manualmente 2 regiones de interés (ROI) del tracto en cortes coronales y axiales utilizando las pautas publicadas previamente en los atlas de sustancia blanca^{165,166} (Fig. 11):

- Fascículo arcuato (FAr): en un corte axial, colocamos un ROI de siembra inicial en un corte inmediatamente superior al cuerpo del cuerpo calloso (CC) en un grupo de fibras con dirección anteroposterior que se extienden lateralmente a las fibras de proyección de la corona radiada. El segundo ROI lo colocamos en la circunvolución temporal superior.

- Cíngulo (CG): en un corte coronal, el ROI de siembra inicial lo colocamos en la región del CG en el nivel justo posterior al genu del CC y el segundo ROI, lo colocamos anterior al esplenio de CC.

- Fórnix (FORX): en un corte coronal, colocamos un único ROI de siembra en la columna del fórnix superior a la comisura anterior.

- Fascículo frontal-occipital inferior (FFOI): en un corte coronal, colocamos el primer ROI, en el punto medio entre el borde posterior del cíngulo y el borde posterior del surco parietooccipital. Para el segundo ROI, seleccionamos un corte coronal en el borde anterior del genu del cuerpo calloso y delimitamos todo el hemisferio. Estos dos ROI a veces son compartidos por el CG y algunas fibras del tálamo. Estas fibras se eliminaron manualmente.

- Fascículo longitudinal inferior (FLI): en un corte axial, definimos un ROI inicial alrededor de la sustancia blanca del polo temporal, y el segundo ROI lo colocamos en el lóbulo occipital.

- Fibras parahipocampales del cíngulo (PHC): en un corte coronal, definimos el primer ROI en la mitad del esplenio del cuerpo calloso utilizando el plano medio sagital. El segundo ROI

lo seleccionamos en un corte coronal anterior a la protuberancia utilizando el plano medio sagital.

- Fascículo uncinado (FU): en un corte coronal, colocamos el primer ROI en el gancho del UF (una estructura témporo-mesial ubicada debajo de la comisura anterior con una dirección principal en el eje z) y el segundo ROI lo dibujamos anteriormente hacia el genu del CC.

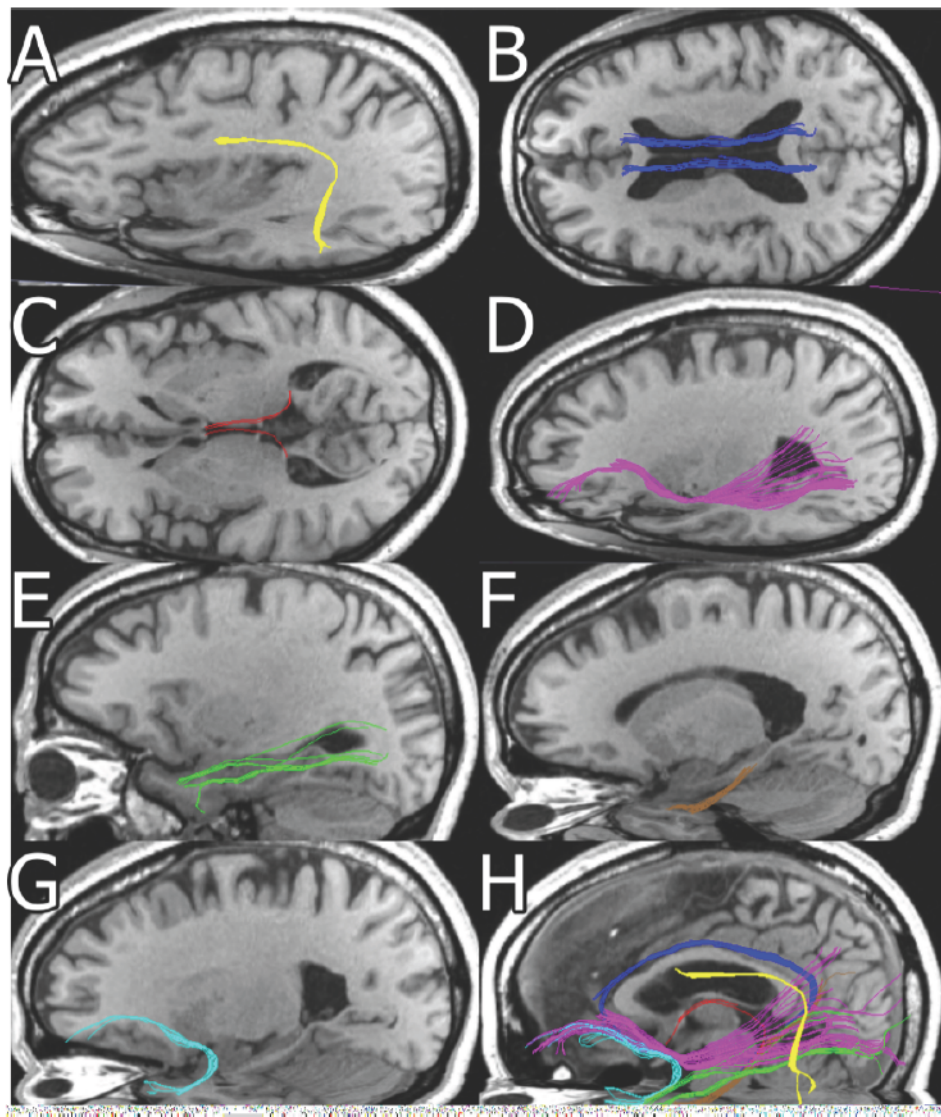


Figura 11: Los tractos de fibra individuales se muestran proyectados en imágenes de RM ponderadas en T1 utilizando el software 3D Slicer. Fascículo arcuato (A),  ngulo (B), fórnix (C), fascículo frontal-occipital inferior (D), fascículo longitudinal inferior (E), fibras parahipoc mpales del  ngulo (F) y fascículo uncinado (G), todos los tractos (H).

Los puntos de inicio y fin de todos los tractos se evaluaron cuidadosamente para estar en las mismas ubicaciones anatómicas en todos los sujetos. Solo las porciones de los tractos entre los ROI seleccionados se conservaron para el análisis.

Se utilizó el software 3D Slicer v4.6.2¹⁶⁰ para calcular las medidas de difusión de todos los tractos.

3. ANÁLISIS

3.1. VARIABLES

Dado que la DTI proporciona información sobre la microestructura de la sustancia blanca cerebral^{72,167} a través del desplazamiento espacial de las moléculas de agua⁸³, utilizando la descomposición del tensor, podemos extraer las difusividades paralelas y perpendiculares a las fibras; estas difusividades se utilizan para calcular los índices de suma. En nuestro caso, utilizamos la media de las difusividades (MD) y la anisotropía fraccional (FA), valor escalar entre cero y uno que describe el grado de anisotropía del proceso de difusión¹⁶⁷.

3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características demográficas y clínicas de los pacientes, así como los análisis de los tractos, fueron analizadas con el Software SPSS v15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Las medidas de tendencia central y dispersión se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según correspondió.

3.3. DTI COMO LOCALIZADOR DE LA ZE

Para evaluar las diferencias grupales entre los pacientes con ELT izquierda (ELT-izq) y derecha (ELT-der), se utilizaron las pruebas T-student, test de Fisher o test de Chi-cuadrado, según correspondió.

Las diferencias de simetría entre los fascículos ipsilaterales y contralaterales con respecto al foco convulsivo se compararon con la prueba de T-Student para distribución normal y la prueba de Wilcoxon no paramétrica para distribución no normal. La evaluación de la simetría izquierda y derecha en el grupo control se realizó mediante la prueba T de Student. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Para comparar pacientes y controles, los valores de FA del tracto de fibra ipsilateral y contralateral en los pacientes con ELT se transformaron en puntajes z según la media de los controles. Las diferencias en los tractos ipsilateral y contralateral, en ELT-izq y ELT-der y en ELT-m y ELT-nl se analizaron mediante el análisis multivariante de varianzas (MANOVA). Se realizaron análisis univariantes cuando el análisis multivariante fue significativo. Para controlar las tasas de error tipo I, corregimos todas las comparaciones post hoc mediante pruebas de Tukey con $p < 0.01$.

Finalmente, para determinar si una combinación de tractos podría clasificar correctamente a los pacientes en ELT-izq o ELT-der, se realizó un análisis lineal discriminante. Validamos de forma cruzada el modelo mediante un procedimiento de exclusión única mediante el cual se clasifica un paciente utilizando los datos de todos los pacientes.

3.4. RELACIÓN ENTRE DTI Y DISFUNCIÓN COGNITIVA

Para examinar las diferencias de grupo entre ELT-m y ELT-nl, se usaron la prueba T de Student en el caso de una distribución normal o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal.

Las relaciones entre las puntuaciones de las pruebas WMS-III y FA y MD de cada tracto de fibra se evaluaron mediante correlaciones rho de Spearman. Finalmente, se realizaron análisis de regresión lineal múltiple para determinar la contribución de cada tracto al rendimiento cognitivo. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Para confirmar los análisis previos, se realizó una correlación entre sujetos inter voxel de FA y cada una de las puntuaciones de memoria utilizando el software FSL. Los mapas de FA se compararon usando un análisis de t - test para muestras pareadas y fueron corregido por comparaciones múltiples utilizando un test no paramétrico (5000 permutaciones) con un nivel de significación $p < 0.05$. Las regiones significativas se sobrepusieron sobre el Montreal Neurologic Institute FA template (FMRIB58_FA, MNI152 space) y se identificaron utilizando el atlas de sustancia blanca “John Hopkins University White-Matter Tractography Atlas”.¹⁶⁸.

RESULTADOS

1. DTI COMO LOCALIZADOR DE LA ZE

La edad media en pacientes y controles fue de 43.6 años en ambos grupos. Sobre la distribución de género, hubo 4 hombres y 8 mujeres en ambos grupos. La edad media al inicio de la epilepsia fue de 24.9 años, y la edad media de duración de la enfermedad fue de 18.7 años.

Tabla 1: Datos demográficos y características clínicas de pacientes y controles:

| Variable | Pacientes (n=12) | Controles (n=12) |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Edad (años) | 43.6 (11) | 43.6 (11) |
| Sexo (masculino/femenino) | 4 (33.3%) / 8 (66.7%) | 4 (33.3%) / 8 (66.7%) |
| Edad de inicio de la epilepsia (años) | 24.9 (15.4) | - |
| Duración de la enfermedad (años) | 18.7 (12.8) | - |
| Frecuencia de las crisis | | |
| Diaria | 3 (25%) | - |
| Semanal | 5 (41.7%) | - |
| Mensual | 4 (33.3%) | - |

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (SD)

Las variables cualitativas se expresan en número y porcentaje (%)

No se observaron diferencias grupales entre los pacientes con ELT izquierda y derecha en edad, sexo, edad de inicio de la crisis, duración de la enfermedad, histopatología o frecuencia de las crisis (tabla 2).

Tabla 2: Comparación demográfica y clínica de los pacientes con ELT-izq y ELT-der. El nivel de significación fue establecido en $p = 0.05$. !

| Variable | ELT izq (n 4) | ELT der (n=8) | P |
|---------------------------------------|---------------|---------------|-------------------|
| Edad (años) | 47.2 (11.1) | 41.8 (11.2) | 0.45 ^T |
| Sexo (masculino/femenino) | 0/4 | 4/4 | 0.20 ^F |
| Edad de inicio de la epilepsia (años) | 18.5 (15.3) | 28.1 (15.4) | 0.33 ^T |
| Duración de la enfermedad (años) | 28.7 (14.0) | 13.7 (9.5) | 0.05 ^T |
| Histopatología (ELT m / ELT nl) | 1/3 | 5/3 | 0.54 ^F |
| Frecuencia de las crisis | | | 0.35 ^C |
| Diaria | 0 | 3 | |
| Semanal | 2 | 3 | |
| Mensual | 2 | 2 | |

ELT-izq = epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELT-der = epilepsia del lóbulo temporal derecho; ELT-m= epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis temporal mesial; ELT-nl= epilepsia del lóbulo temporal no lesional; T = T- student; F = Test de Fisher; C= χ^2

1.1. ASIMETRÍA DE FIBRAS

Evaluamos la simetría izquierda y derecha de los pares de tractos de fibra en el grupo control, la única diferencia significativa que observamos fue en el fascículo arcuato, con una disminución en la FA ($p = 0.01$) y un aumento en la MD ($p < 0.001$) en el hemisferio derecho respecto al izquierdo.

Para evaluar la simetría en pacientes, comparamos el lado ipsilateral con el lado contralateral del foco epileptogénico. El análisis demostró una disminución significativa de FA en FAr ($p < 0.001$), FLI ($p < 0.001$), FORX ($p = 0.04$) y FU ($p < 0.001$) en el hemisferio ipsilateral. Sin embargo, las diferencias en MD no fueron estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 3: Comparación de lado ipsilateral y contralateral al foco epileptógeno en todos los pacientes con ELT. El nivel de significación fue establecido en $p = 0.05$. !

| | Lado ipsilateral | Lado contralateral | P |
|---------|------------------|--------------------|--------------------|
| FA FAr | 0.42 | 0.45 | 0.006 ^T |
| FA CG | 0.38 | 0.39 | 0.08 ^W |
| FA FLI | 0.39 | 0.43 | 0.006 ^T |
| FA FORX | 0.31 | 0.34 | 0.046 ^T |
| FA FU | 0.38 | 0.40 | 0.009 ^T |
| MD FAr | 0.83 | 0.83 | 1 ^W |
| MD CG | 0.80 | 0.79 | 0.13 ^T |
| MD FLI | 0.88 | 0.89 | 0.59 ^T |
| MD FORX | 1.60 | 1.57 | 0.57 ^T |
| MD FU | 0.90 | 0.91 | 0.36 ^T |

La MD se expresa en unidades $\times 10^{-3}$.

FA= anisotropía fraccional; MD= difusividad media; FAr = fascículo arcuato; CG = cíngulo; FORX = fórnix; FLI = fascículo longitudinal inferior; FU = fascículo uncinado; T = T- student; W = test de Wilcoxon

1.2. PACIENTES VS CONTROLES

La comparación entre los grupos de pacientes y controles demostró que los pacientes con ELT tenían valores generales de FA más bajos en relación con los controles. El análisis mostró una disminución significativa entre los valores medios de FA en todos los tractos tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral al foco epileptógeno con respecto a los controles. Además, el estudio del MD mostró un aumento significativo en FAr, FLI y FU en ambos hemisferios (Fig. 12).

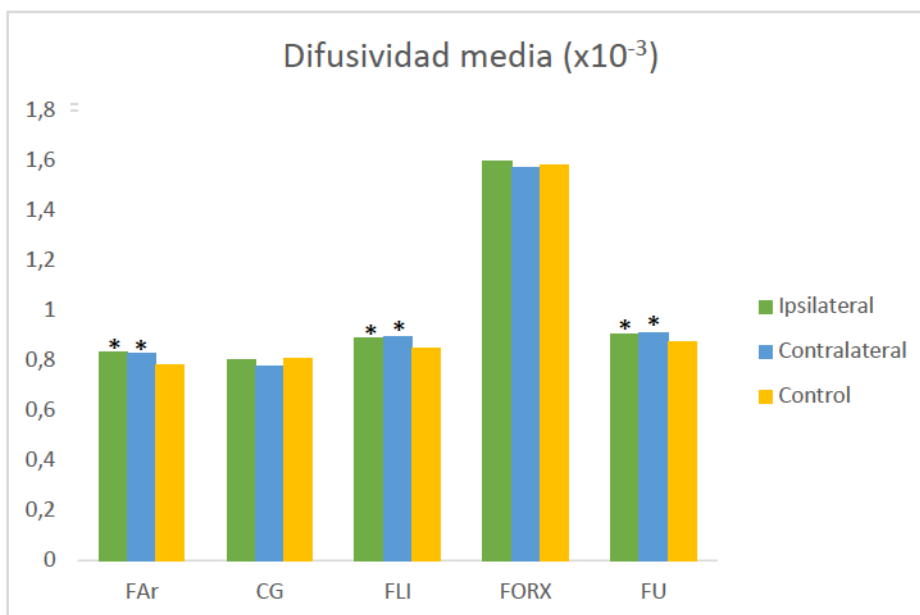
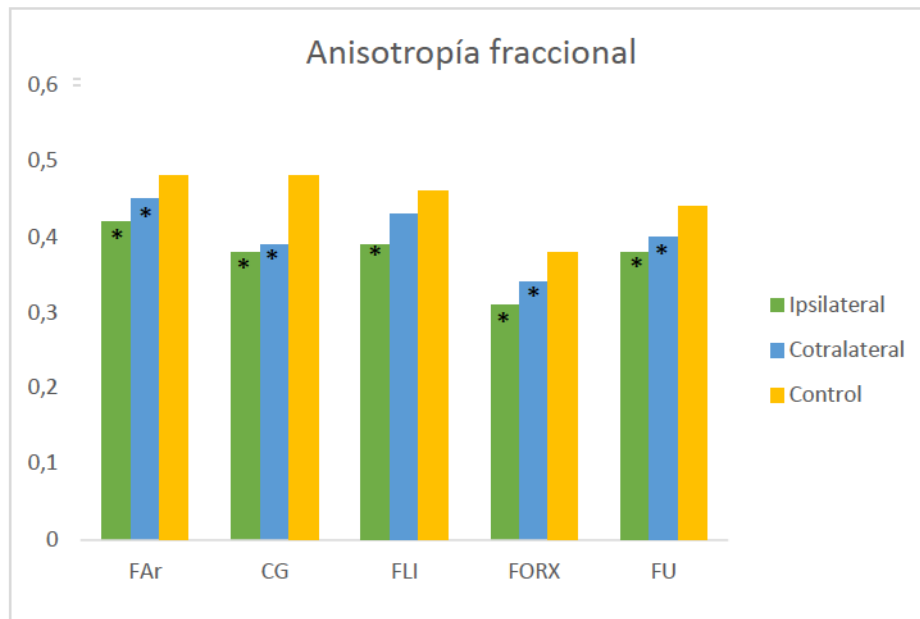
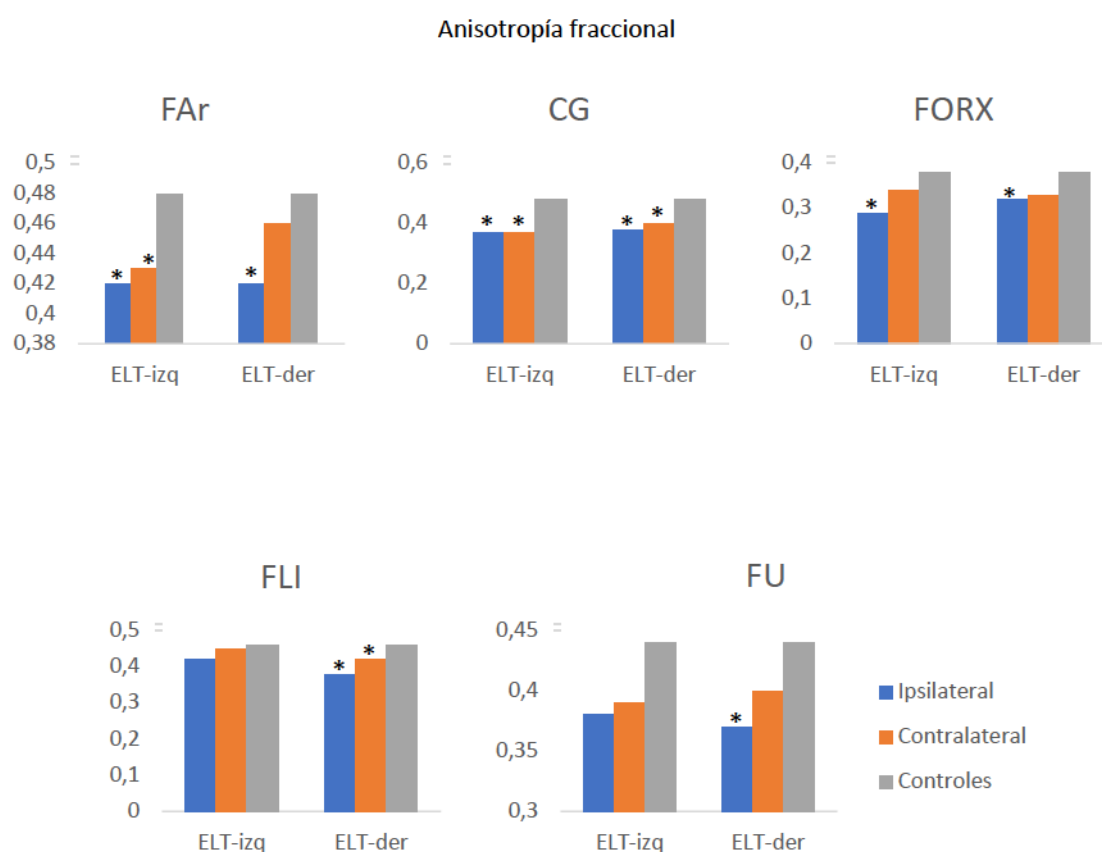


Figura 12: Comparación de FA y MD de los tractos de fibra en pacientes y controles. Los parámetros de difusión de los lados ipsilateral y contralateral al foco epileptógeno en pacientes con ELT se compararon con los mismos valores en el grupo control. El nivel de significancia se estableció en $p = 0.05$. El asterisco indica $P < 0.05$.

1.3. SUBGRUPOS ELT-IZQ Y ELT-DER VS CONTROLES

El análisis de FA mostró que los pacientes con ELT-izq tenían una disminución significativa en FAr ipsilateral ($p = 0.008$) y contralateral ($p = 0.03$), CG ipsilateral ($p = 0.002$) y contralateral ($p = 0.002$) y FORX ipsilateral ($p = 0.02$). En los pacientes con ELT-der, hubo una disminución significativa de FA en FAr ipsilateral ($p = 0.002$), CG ipsilateral ($p < .0001$) y contralateral ($p = 0.003$), FLI ipsilateral ($p < 0.001$) y contralateral ($p = 0.01$), y FORX ($p = 0.01$) y FU ipsilateral ($p = 0.004$).

El análisis de MD reveló que tanto los pacientes con ELT-izq como ELT-der tenían un aumento significativo en FAr ipsilateral (ELT-izq $p = 0.003$; ELT-der $p < 0.001$) y contralateral (ELT-izq $p < 0.001$; ELT-der $p = 0.008$), mientras que el FU ipsilateral ($p = 0.002$) mostró una MD más alta en ELT-izq y el FU contralateral mostró una MD más alta tanto en ELT-izq ($p < 0.001$) como en ELT-der ($p = 0.03$) (Fig. 13).



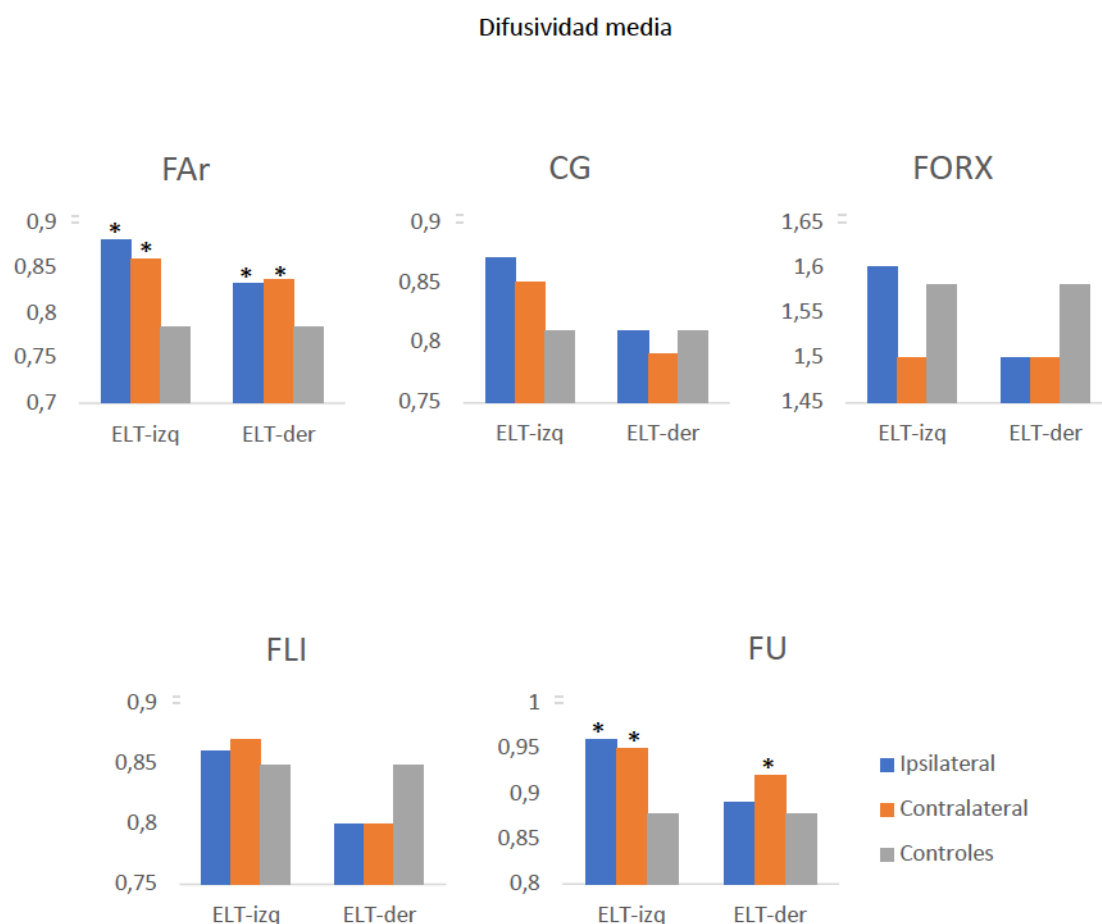


Figura 13: Subgrupo de pacientes con ELT según el lado de inicio de las crisis. Los valores de FA y MD de los tractos de los hemisferios ipsilateral y contralateral en pacientes con ELT-izq y ELT-der se compararon con los mismos tractos en el grupo control.

ELT-izq = epilepsia del lóbulo temporal izquierda; ELT-der = epilepsia del lóbulo temporal derecha; FAR = fascículo arcuato; CG = cíngulo; FORX = fórnix; FLI = fascículo longitudinal inferior; FU = fascículo uncinado.

El nivel de significancia se estableció en $p = 0.05$. El asterisco indica $P < 0.05$.

1.4. SUBGRUPOS SEGÚN HISTOPATOLOGÍA VS CONTROLES

En una primera comparación entre ELT-m y ELT-nl, observamos una disminución de FA en el grupo ELT-m ipsilateral respecto al ELT-nl en FAr ($p = 0.004$), CG ($p < 0.001$), FLI ($p = 0.02$) y FU ($p < 0.001$). La MD solo mostró un aumento en el grupo ELT-m en el FAr ($p = 0.03$). En el lado contralateral, hubo una disminución significativa de FA en el grupo ELT-m en FAr ($p < 0.001$) y FU ($p < 0.001$), y un aumento significativo de MD en FAr ($p = 0.04$), FLI ($p = 0.004$), FORX ($p = 0.04$) y FU ($p = 0.008$) (Tabla 4).

Tabla 4: Fascículos con diferencia estadísticamente significativa en la comparación entre los subgrupos ELT-m y ELT-nl.

| | Lado ipsilateral ELT m | Lado contralateral ELT m |
|------|------------------------|--------------------------|
| ↓ FA | FAr, CG, FLI, FU | FAr, FU |
| MD | FAr | FAr, FLI, FORX, FU |

FA= anisotropía fraccional; MD= difusividad media; ELT-m= epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis temporal mesial; ELT-nl= epilepsia del lóbulo temporal no lesional; FAr = fascículo arcuato; CG = cíngulo; FORX = fórnix; FLI = fascículo longitudinal inferior; FU = fascículo uncinado.

La comparación entre pacientes y controles mostró que los pacientes con ELT-nl tenían una disminución significativa de la FA en FAr ($p = 0.007$), CG ($p < 0.001$), FLI ($p < 0.001$) y FORX ($p = 0.009$); y CG ($p = 0.001$), FORX ($p = 0.03$) y FLI ($p = 0.001$) contralateral. Y un aumento significativo en la DM en el FAr ipsilateral ($p < 0.001$) y contralateral ($p = 0.005$), FLI ipsilateral ($p = 0.04$) y FU ipsilateral ($p = 0.006$) y contralateral ($p = 0.02$).

Con respecto a la comparación entre ELT-m y controles, observamos una disminución significativa de la FA en FAr ($p < 0.001$), CG ($p < 0.001$), FLI ($p = 0.001$), FORX ($p = 0.01$) y FU (p

<0.001) ipsilaterales; y FA ($p = 0.001$), CG ($p = 0.001$) y FU ($p < 0.001$) contralaterales. Y un aumento significativo en la DM en el FAr ipsilateral ($p = 0.007$) y contralateral ($p = 0.004$), y CG ($p = 0.01$) y FLI ($p = 0.003$) y FU ($p = 0.004$) contralaterales (Tabla 5).

Tabla 5: Fascículos con diferencia estadísticamente significativa en la comparación entre ELT-nl, ELT-m y controles. Análisis MANOVA.

| | Lado ipsilateral ELT nl | Lado contralateral ELT nl | Lado ipsilateral ELT m | Lado contralateral ELT m |
|------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| ↓ FA | FAr, CG, FORX, FLI | CG, FORX, FLI | FAr, CG, FORX, FLI, FU | CG, FAr, FU |
| MD | FAr, FLI, FU | FAr, FU | FAr | CG, FAr, FLI, FU |

FA= anisotropía fraccional; MD= difusividad media; ELT-m= epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis temporal mesial; ELT-nl= epilepsia del lóbulo temporal no lesional; FAr = fascículo arcuato; CG = cíngulo; FORX = fórnix; FLI = fascículo longitudinal inferior; FU = fascículo uncinado.

1.5. LATERALIZACIÓN DEL FOCO

FAr, CG y FU derecho e izquierdo fueron los mejores clasificadores en el análisis lineal discriminante ($\chi^2=27.9$, $p = 0.002$). Esta combinación de tractos mediante la validación cruzada de los resultados clasificó correctamente a todos los pacientes ELT-nl (3 ELT-der, 3 ELT-izq), todos los ELT-m izquierdos y el 83.3% de ELT-m derechos.

2. RELACIÓN ENTRE DTI Y FUNCIÓN COGNITIVA

Se estudiaron 14 mujeres y 5 hombres ($47,11 \pm 10,53$ años). Las puntuaciones medias de ML I y II fueron 24 (RIC 23) y 19 (RIC 26), y las puntuaciones medias de RV I y II fueron 27 (RIC 44) y 13 (RIC 27) respectivamente. Después de examinar las puntuaciones de las pruebas de todo el grupo, también se investigaron las diferencias entre los subgrupos ELT-m y ELT-nl. No hubo diferencias grupales entre los subgrupos de pacientes en edad, edad al inicio de la convulsión y duración de la enfermedad. Las pruebas neuropsicológicas no revelaron diferencias estadísticas entre el grupo de ELT-m y ELT-nl (Tabla 6).

Tabla 6: Rendimiento neuropsicológico en los subgrupos de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

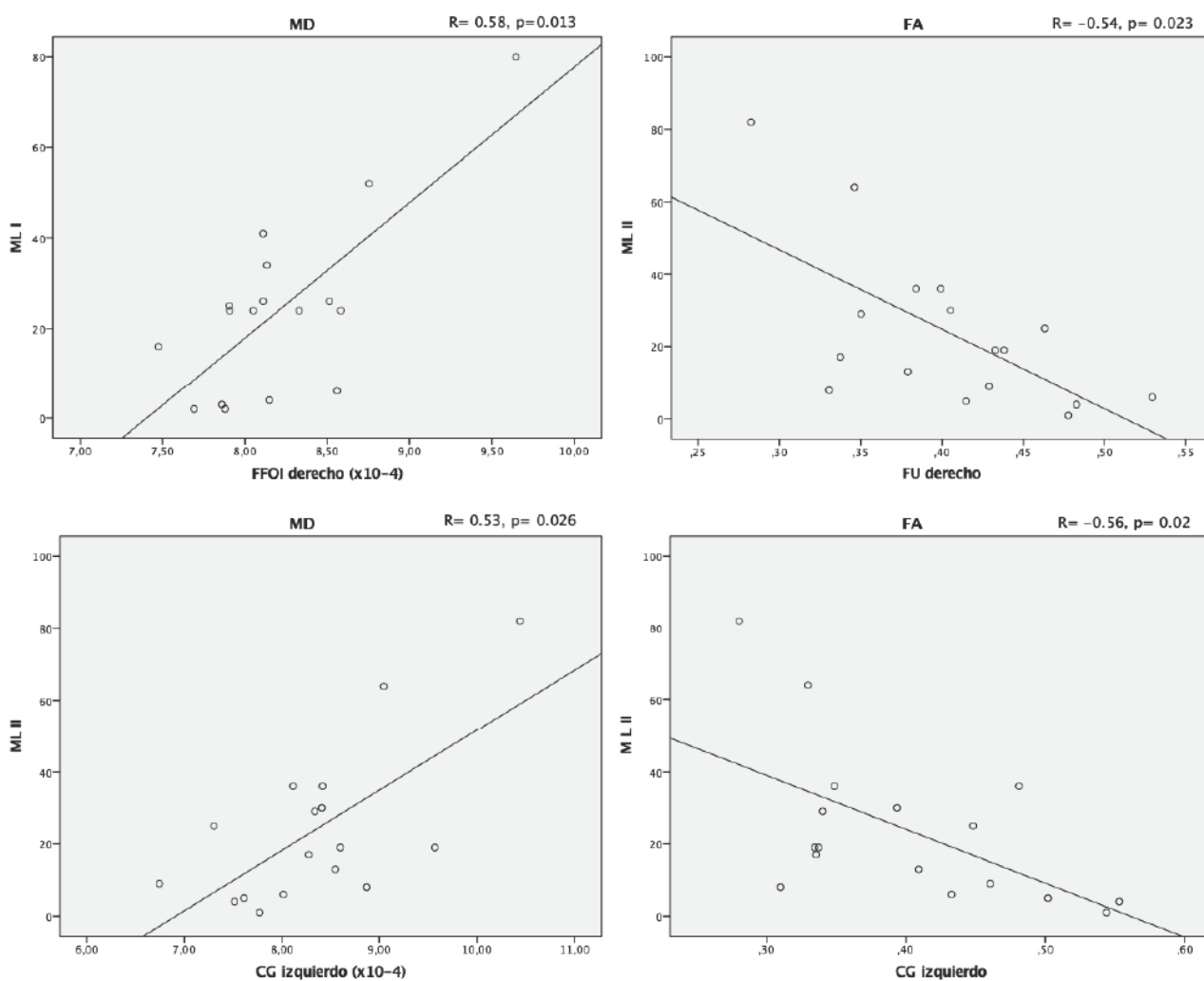
| | ELT m (n = 11) | ELT nl (n= 8) | P |
|--------------------------------------|----------------|---------------|-------------------|
| Edad (años) | 49.33 (12.36) | 43.12 (8.82) | 0.15 ^T |
| Edad del inicio de las crisis (años) | 23.22 (17.79) | 28.14 (12.26) | 0.61 ^T |
| Duración de la enfermedad (años) | 26.11 (18.66) | 15 (10.29) | 0.17 ^T |
| ML I | 16 (27) | 24 (2) | 0.73 ^U |
| ML II | 9 (42) | 19 (23) | 0.55 ^U |
| RV I | 24 (48) | 35 (29) | 0.80 ^U |
| RV II | 17 (27) | 12 (12) | 0.32 ^U |

Las desviaciones estándar o el rango intercuartílico, según corresponda, se muestran entre paréntesis.

ELT-m= epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis temporal mesial; ELT-nl= epilepsia del lóbulo temporal no lesional; ML = memoria lógica, RV = reproducción visual; T = T-student; U = prueba U de Mann-Whitney.

2.1. GRUPO ELT COMPLETO

En el análisis de tractografía para la memoria verbal, las puntuaciones más bajas de ML I se correlacionaron con una MD más baja del FFOI derecho, mientras que las puntuaciones más bajas de ML II se relacionaron con valores más altos de FA en CG bilateral, FU derecho, PHC derecho y valores más bajos de MD en CG izquierdo. Con respecto a la memoria no verbal, los valores más bajos en las puntuaciones de RV I se asociaron a valores más bajos en la MD en CG derecho e FFOI derecho. No se encontró correlación entre la puntuación RV II y las medidas de difusión (Tabla 7, Fig. 14 y 15).



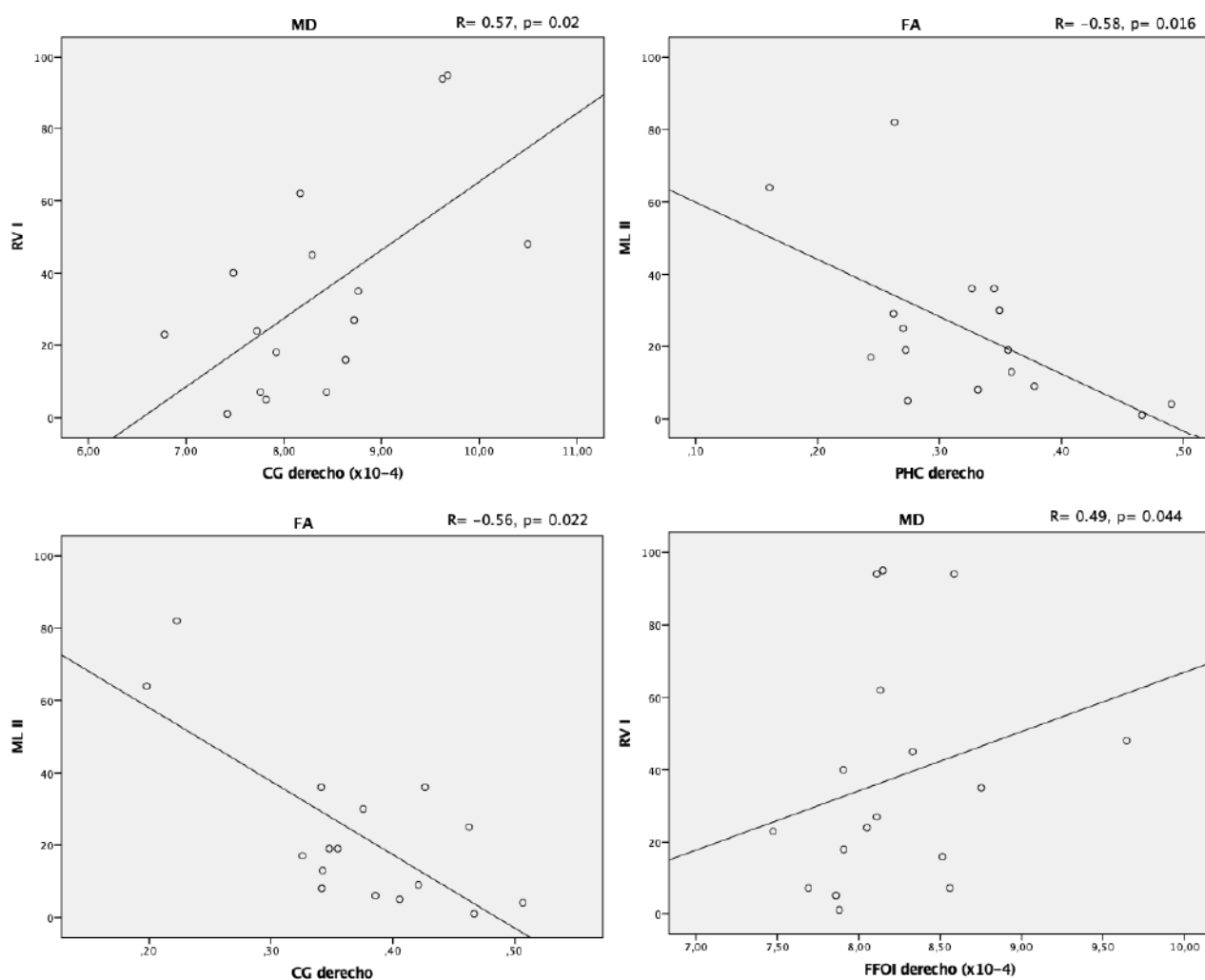


Figura 14: Gráficos de dispersión que muestran la relación entre el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas y la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD) de los tractos de fibras izquierdos y derechos seleccionados.

Tabla 7: Principales correlaciones entre los tractos de fibra y la prueba de memoria en pacientes con ELT:

| | Hemisferio izquierdo | | Hemisferio derecho | |
|---------|----------------------|------|--------------------|----------|
| | ↑ FA | ↓ MD | ↑ FA | ↓ MD |
| ↓ ML I | - | - | - | FFOI |
| ↓ ML II | CG | CG | CG, FU, PHC | - |
| ↓ RV I | - | - | - | CG, FFOI |
| ↓ RV II | - | - | - | - |

FA = anisotropía fraccional; MD = difusividad media; ML = memoria lógica; RV = reproducción visual; CG ! = cíngulo; FU = fascículo uncinado; FFOI = fascículo frontooccipital inferior; PHC = fascículo parahipocampales.

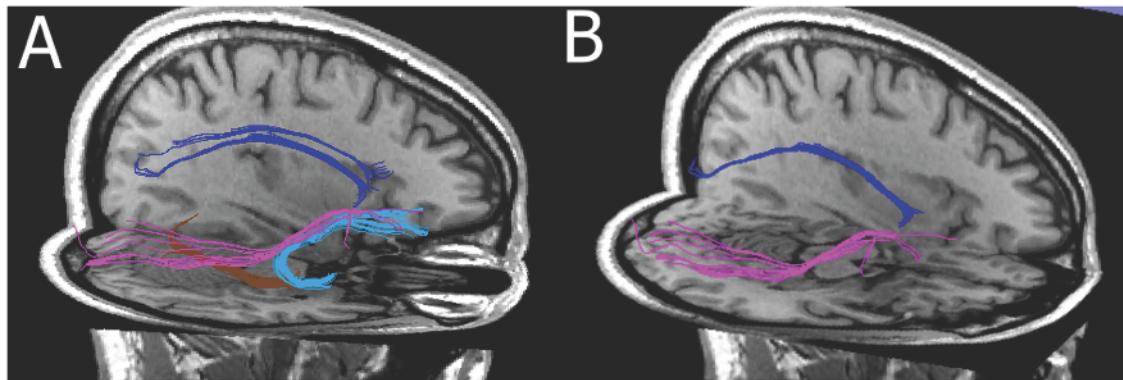


Figura 15: Tractos de fibras individuales relacionados con los test neuropsicológicos y los parámetros de difusión en todo el grupo de ELT. Memoria verbal (A), memoria no verbal (B).

El análisis de regresión reveló que el FA derecho y el FFOI y el FORX izquierdos explican el 85% de la variabilidad en la ML I ($p < 0.001$). Ninguna otra variable FA / MD contribuyó significativamente a la variabilidad de las puntuaciones de memoria.

En el análisis basado en vóxel, no se demostraron correlaciones entre las puntuaciones de ML I y RV II y FA. Sin embargo, confirmando el análisis por tractos, se demostraron valores de FA aumentados y correlacionados con puntuaciones más bajas de ML II en: CG bilateral, FU derecho, PHC derecho y tractos corticoespinales bilaterales. Con respecto a la memoria no verbal, también se confirmaron los valores más bajos en las puntuaciones de RV I asociados a un incremento de FA en el FFOI derecho.

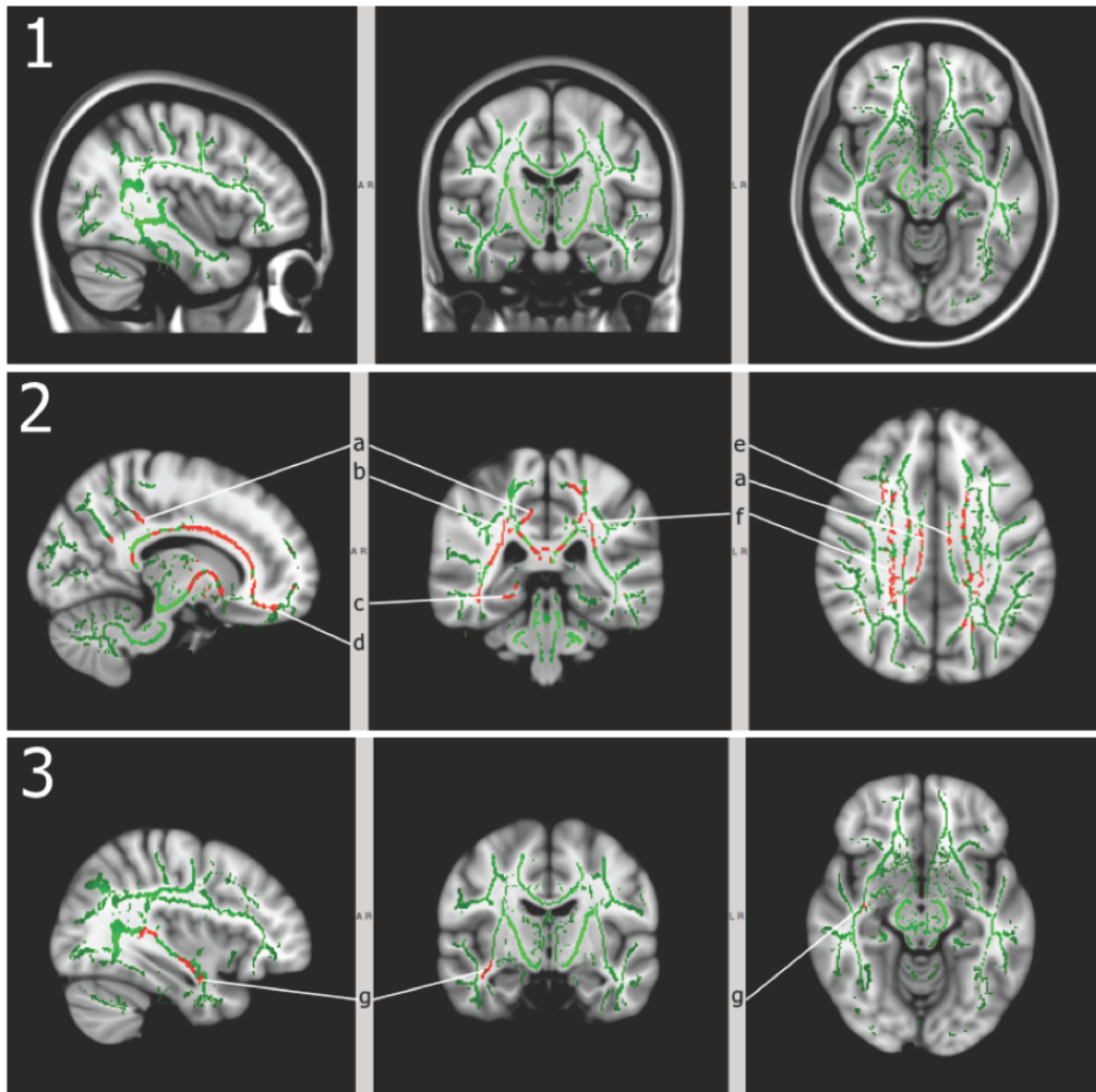


Figura 16: Análisis de DTI de todo el cerebro (TBSS) que muestra la correlación entre el aumento de FA y las puntuaciones más bajas de memoria. Se proyectó el esqueleto FA promedio del grupo (verde) en el esqueleto FA promedio. Las puntuaciones ML I y RV II se representan en la imagen 1, las puntuaciones ML II en la imagen 2 y las puntuaciones RV I en la imagen 3. El área verde muestra las regiones analizadas, las diferencias de FA significativas (corregidas para comparaciones múltiples) se muestran en rojo: CG derecho (a), tracto corticoespinal derecho (b), PHC derecho (c), FU derecho (d), CG izquierdo (e), tractos corticoespinales bilaterales (f), FFOI derecho (g).

2.2. PACIENTES DIESTROS

Las puntuaciones más bajas de ML I se asociaron con una FA más alta en FAr ($R = -0.6$, $p = 0.01$) y FORX izquierdo ($R = -0.56$, $p = 0.03$), y CG (derecho: $R = -0.63$, $p = 0.01$; izquierdo $R = -0.64$, $p = 0.01$) y FU bilateral (derecho: $R = -0.72$, $p = 0.002$; izquierdo $R = -0.69$, $p = 0.004$); y una MD más baja en CG ($R = 0.57$, $p = 0.02$) y FORX izquierdo ($R = 0.59$, $p = 0.01$) e FFOI derecho ($R = 0.63$, $p = 0.01$). En cuanto a la memoria verbal a largo plazo, la puntuación más baja de ML II se relacionó con valores más altos de FA en CG bilateral (derecho: $R = -0.66$, $p = 0.009$; izquierdo $R = -0.71$, $p = 0.003$) y FU ($R = -0.76$, $p = 0.001$) y PHC derecho ($R = -0.7$, $p = 0.005$); y MD más baja en CG ($R = 0.60$, $p = 0.01$) y FU izquierdo ($R = 0.58$, $p = 0.02$) el FFOI derecho ($R = 0.55$, $p = 0.003$).

Por otro lado, los valores más bajos en las puntuaciones de RV I se asociaron a valores más bajos en MD en CG ($R = 0.64$, $p = 0.01$) e FFOI derecho ($R = 0.55$, $p = 0.03$) y FU izquierdo ($R = 0.55$, $p = 0.03$). Y los valores más bajos de las puntuaciones de RV II se correlacionaron con valores incrementados de FA en el CG izquierdo ($R = -0.53$, $p = 0.04$) (Tabla 8).

Tabla 8: Correlaciones entre los diferentes tractos analizados y las prueba de memoria en pacientes diestros:

| | Hemisferio izquierdo | | Hemisferio derecho | |
|---------|----------------------|----------|--------------------|----------|
| | ↑ FA | ↓ MD | ↑ FA | ↓ MD |
| ↓ ML I | FAr, CG, FORX, FU | CG, FORX | CG, FU | FFOI |
| ↓ ML II | CG | CG, FU | CG, FU, PHC | FFOI |
| ↓ RV I | - | FU | - | CG, FFOI |
| ↓ RV II | CG | - | - | - |

ML = memoria lógica, RV = reproducción visual, FAr = fascículo arcuato, CG = cíngulo, FORX = fórnix, FFOI = fascículo frontooccipital inferior, PHC = fascículo parahipocampales, FU = fascículo uncinado.

El análisis de regresión reveló que el FAr y el FFOI derecho, el CG izquierdo y el FORX y FU bilateral explican el 81% de la variabilidad en la ML I ($p < 0.003$). El FU bilateral y el PHC derecho explican el 73% de la ML II ($p = 0.001$). Finalmente, el CG e FFOI derecho, explican el 45% de la variabilidad en la RV I ($p = 0.01$). Ninguna otra variable FA / MD contribuyó significativamente a la variabilidad de las puntuaciones de memoria.

2.3. SUBGRUPOS ELT-M Y ELT-NL

Después de dividir a todos los pacientes con ELT en subgrupos según los hallazgos de la RM, no se encontraron correlaciones entre las puntuaciones en memoria no verbal y las medidas de difusión.

Con respecto a la memoria verbal, en el grupo ELT-m, solo se encontraron correlaciones con los valores de ML II. Las puntuaciones de ML II más bajas se relacionaron con valores más altos de FA en el CG derecho ($R = -0.85$, $p = 0.004$) e izquierdo ($R = -0.73$, $p = 0.01$), PHC derecho ($R = -0.70$, $p = 0.03$) e izquierdo ($R = -0.75$, $p = 0.01$), FAr derecho ($R = -0.75$, $p = 0.01$), FU derecho ($R = -0.68$, $p = 0.02$) y FORX izquierdo ($R = -0.70$, $p = 0.02$). También se relacionaron con valores disminuidos de MD en CG izquierdo ($R = 0.75$, $p = 0.01$) y FORX izquierdo ($R = 0.68$, $p = 0.02$).

En el subgrupo ELT-nl, las puntuaciones de ML I más bajas se asociaron con una MD disminuida en el FLI derecho ($R = 0.81$, $p = 0.02$) e izquierdo ($R = 0.77$, $p = 0.03$) y una FA aumentada en el FU izquierdo ($R = -0.85$, $p = 0.01$). Finalmente, las puntuaciones de ML II más bajas se asociaron con una MD disminuida en el FORX derecho ($R = -0.85$, $p = 0.01$) e izquierdo ($R = -0.80$, $p = 0.03$) (Tabla 9).

Tabla 9: Correlaciones entre los diferentes tractos analizados y las prueba de memoria en pacientes ELT-m y ELT-nl:

| | ELT m | | | | ELT nl | | | |
|---------|----------------------|----------|--------------------|------|----------------------|------|--------------------|------|
| | Hemisferio izquierdo | | Hemisferio derecho | | Hemisferio izquierdo | | Hemisferio derecho | |
| | ↑ FA | ↓ MD | ↑ FA | ↓ MD | ↑ FA | ↓ MD | ↑ FA | ↓ MD |
| ↓ ML I | - | - | - | - | FU | FLI | - | FLI |
| ↓ ML II | CG, FORX, PHC | CG, FORX | CG, FAr, FU PHC, | - | - | FORX | - | FORX |
| ↓ RV I | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ↓ RV II | - | - | - | - | - | - | - | - |

ML = memoria lógica; RV = reproducción visual; CG = cíngulo; FLI = fascículo longitudinal inferior; FORX = fórnix; FFOI = fascículo frontooccipital inferior; PHC = fascículo parahipocampales; FU = fascículo uncinado.

DISCUSIÓN

La DTI está ganando popularidad en los últimos años debido a que permite el estudio de la sustancia blanca cerebral "in vivo" y la evaluación de la conectividad de las distintas áreas cerebrales. Como hemos visto previamente, la DTI es una técnica no invasiva, basada en la RM, que nos permite examinar la composición, integridad y orientación de las fibras de la sustancia blanca cerebral a través del análisis de la difusión de partículas de agua en las diferentes direcciones del espacio ^{72,169}. Utilizando la descomposición del tensor de difusión, podemos extraer las difusividades paralelas y perpendiculares a las fibras; estas difusividades se utilizan para calcular diferentes índices.

En nuestro caso, hemos utilizamos la media de las difusividades (MD) y la anisotropía fraccional (FA), (valor escalar entre cero y uno que describe el grado de anisotropía del proceso de difusión), para describir los tractos de sustancia blanca, comparar tractos de fibras normales y patológicas y cuantificar el daño en los mismos ^{72,123,130}.

La interpretación de las anomalías en la difusión (observada en la epilepsia u otras afecciones) generalmente se basa en estudios relacionados con la microestructura tisular y las características ultraestructurales del perfil espacial de la difusión del agua ¹⁷⁰. Han sido pocos los estudios que han correlacionado directamente las medidas de DTI con las características histológicas de especímenes humanos en regiones específicas de sustancia blanca del lóbulo temporal ^{171,172}. Concha et al en 2010 publicó que existe evidencia en el análisis histopatológico de la fimbria y el fórnix en pacientes operados de ELT, que sugieren que el descenso de FA refleja alteraciones en la membrana axonal ¹⁷¹. El estudio de Garbelli et al. de muestras quirúrgicas de pacientes con ELT mostró evidencia de grandes zonas de contenido reducido de mielina en la sustancia blanca subyacente a la neocorteza temporal, así como una reducción prominente de la densidad axonal en los axones mielinizados y no mielinizados. La densidad axonal reducida disminuye la cohesión general de la sustancia blanca y minimiza las barreras que impiden la difusión del agua, por lo tanto, permiten un perfil de difusión más isotrópico, lo que también

fue demostrado en este estudio mediante la adquisición de imágenes de DTI, en RM de 7T, de los lóbulos temporales extirpados ¹⁷². Este hallazgo de densidad axonal reducida, y el posterior aumento del espacio extracelular es suficiente para reducir la difusión anisotrópica y aumentar la MD a expensas de la difusividad perpendicular a los axones aumentada, que son precisamente los hallazgos característicos de los estudios de DTI en ELT ¹⁴⁵. Además, se ha visto que los cambios en la DM pueden variar según la actividad ictal; Scott et al en 2006, vio un descenso de la DM en estados prolongados de crisis o estatus epilépticos, probablemente, debido a edema citotóxico. También vio, que pocos días después, la DM podía incrementarse como consecuencia del edema vasogénico intracelular ¹⁷³. Además, Concha et al en 2012 demostraron que de manera crónica, en estos pacientes, se producía una pérdida neuronal y gliosis que conducían a un incremento de la DM como consecuencia de la expansión del contenido de agua intersticial; y encontró que cuanto más corto fuera el intervalo entre la última crisis y el estudio DTI, más elevada era la cifra de DM ⁷³. La naturaleza, el origen y la función de los axones afectados es desconocida, como es el mecanismo que subyace el daño estructural progresivo en la ELT, que podría incluir efectos excitotóxicos de la actividad convulsiva ^{162,174}, o una desaferenciación resultante de la pérdida de células temporales mesiales ^{130,149}.

En el estudio y diagnóstico prequirúrgico de la ELT, es frecuente la necesidad de utilizar métodos diagnósticos invasivos para mejorar el rendimiento de los estudios electroencefalográficos. A pesar de esto, sigue habiendo un subgrupo de pacientes que no responden a la cirugía y continúan incapacitados por sus crisis, lo cual puede significar que el área epileptógena no ha sido adecuadamente identificada, o que no existe una única área responsable de las crisis ⁴⁹. Esto nos ha impulsado a la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos para contribuir a la localización correcta de la ZE principalmente en este grupo de pacientes que no responden a la cirugía.

El estudio de la sustancia blanca mediante DTI en pacientes con ELT, ha complementado las alteraciones en la sustancia gris halladas en los estudios de RM cerebral ^{72,73,135,149}. Varios estudios, han demostrado diferencias significativas de los parámetros de difusión de varios tractos de sustancia blanca, tanto ipsilaterales como contralaterales al foco epileptógeno, lo cual sugiere que su caracterización puede ser muy útil en el estudio y en el tratamiento quirúrgico de estos pacientes ^{72-74,135,150}. Por lo tanto, nuestro propósito es el estudio de estos tractos, tanto temporales como extratemporales, para corroborar los estudios previos, e intentar predecir la localización de la ZE mediante la identificación de las áreas de sustancia blanca cerebral afectada. Siendo el objetivo final, el de poder disminuir la necesidad de pruebas invasivas y así contribuir a una correcta selección de candidatos a la cirugía.

Por otra parte, la interpretación de los resultados está limitada por el hecho de que la FA es un marcador indirecto de las propiedades microestructurales de la sustancia blanca y está influenciado por varios factores distintos a los relacionados con la mielina, como por ejemplo la reducción del cruce de fibras intravoxel o la disminución del diámetro del axón ¹⁷⁵.

Para analizar las diferencias en los parámetros de difusión de los tractos de sustancia blanca, hemos estudiado a un grupo de pacientes con ELT y lo hemos comparado con un grupo control. Además, hemos estudiado de forma independiente a los pacientes con ELT derecha e izquierda, para intentar ver si hay diferencias en el daño de la sustancia blanca según el lado afectado por la epilepsia. Finalmente, también hemos estudiado de forma independiente a los pacientes con y sin EMT. Los pacientes sin EMT (ELT-nl) son los más difíciles de lateralizar con las pruebas diagnósticas actuales, y en los que se realizan más pruebas invasivas, por lo que es donde mayor utilidad podemos encontrar a los nuevos métodos diagnósticos. Por otro lado, hemos estudiado la relación de las alteraciones de la difusión con los déficits de memoria verbal y no verbal para confirmar los hallazgos neuropsicológicos y así ayudar a una mejor lateralización de los pacientes que se puedan beneficiar de cirugía.

1.1. LOCALIZACIÓN DE LA ZONA EPILEPTÓGENA

Como planteábamos al inicio, encontramos diferencias generalizadas en los pacientes con ELT con respecto a los controles tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral al foco epileptógeno, siendo los cambios más pronunciados en los valores de FA (Fig. 17). Este daño de las fibras ha sido sugerido anteriormente en pacientes con ELT ^{150,176}. Arfanakis et al, fueron los primeros en publicar una disminución de la FA en la cápsula externa y en el cuerpo calloso ipsilateral en pacientes con ELT en comparación con controles sanos ¹²². Desde entonces, algunos grupos han encontrado disminuciones de FA en los tractos ténpo-ro límbicos ipsilaterales como el FORX ^{72,123} fibras parahipocampales ^{72,141}, FU ^{73,125,126} y CG ^{72,127}. En los fascículos longitudinales superior e inferior ^{126,128}, cápsulas internas y externas ^{129,131} y cuerpo calloso ^{127,129} también se han sugerido estos cambios. Corroborando estos estudios, hemos demostrado que las fibras en el lado contralateral también están afectadas significativamente, aunque de manera menos prominente. Esto nos sugiere que los cambios en la sustancia blanca siguen un patrón en red, con una alteración de la microestructura observada en tractos de fibra pertenecientes a una red específica independientemente de su relativa distancia anatómica ¹⁷⁷.

el lado ipsilateral fue solo en tres fascículos (FAr, CG y FORX), y en el lado contralateral en dos # (FAr y CG). En relación con el análisis de MD, tanto ELT-izq como ELT-der, tuvieron un aumento significativo en dos de los tractos (FAr y FU) en el lado ipsilateral y contralateral (Fig. 18).

Nuestros resultados corroboraron los de Liu et al en 2012, que sugirieron que los pacientes con ELT-der tenían anomalías bilaterales y más extensas en comparación con ELT-izq¹³². Esto, también es confirmado por dos estudios que utilizan la morfometría basada en vóxel de imágenes ponderadas en T1 o SPECT, que han demostrado anomalías más extensas en ELT-der^{133,134}.

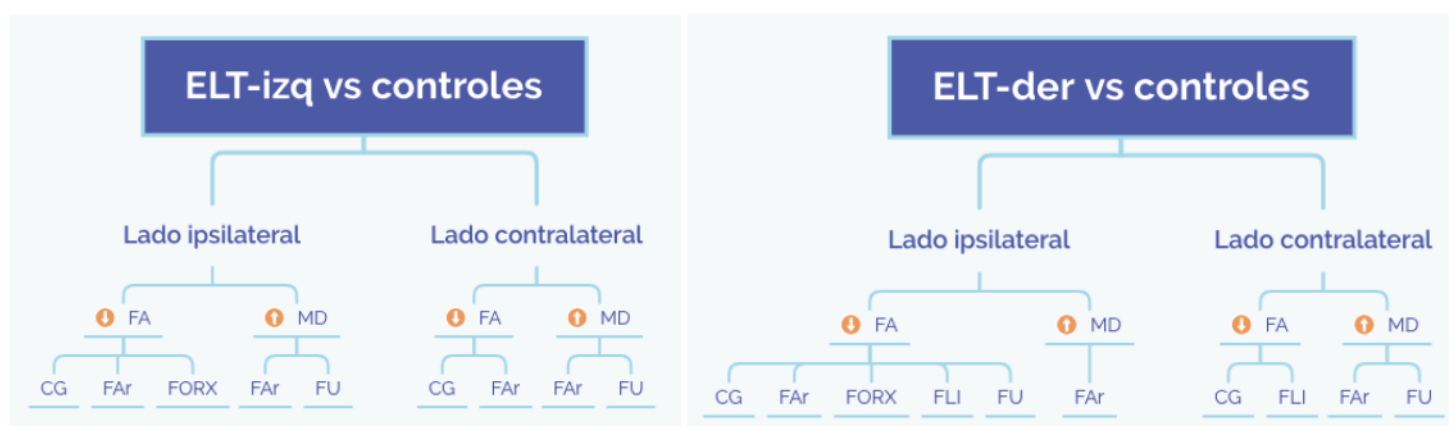


Figura 18: Comparativa de pacientes con ELT-izq y ELT-der y controles. Se muestran los tractos de sustancia blanca con diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de difusión.

1.1.2. SUBGRUPOS SEGÚN HISTOPATOLOGÍA

En el análisis de subgrupos ELT-m y ELT-nl de acuerdo con los hallazgos radiológicos e histopatológicos, se observó una disminución significativa de FA en el lado ipsilateral de los pacientes con ELT-m con respecto a ELT-nl. Esta diferencia se observó en todos los fascículos excepto el FORX; y en el lado contralateral en FAr y FU (Fig. 19). Con respecto a los controles,

observamos diferencias tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral de casi todos los fascículos estudiados, siendo las diferencias amplias en ambos grupos (Fig. 20).



Figura 19: Comparativa de pacientes con ELT-m y ELT-nl. Se muestran los tractos de sustancia blanca con diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de difusión.

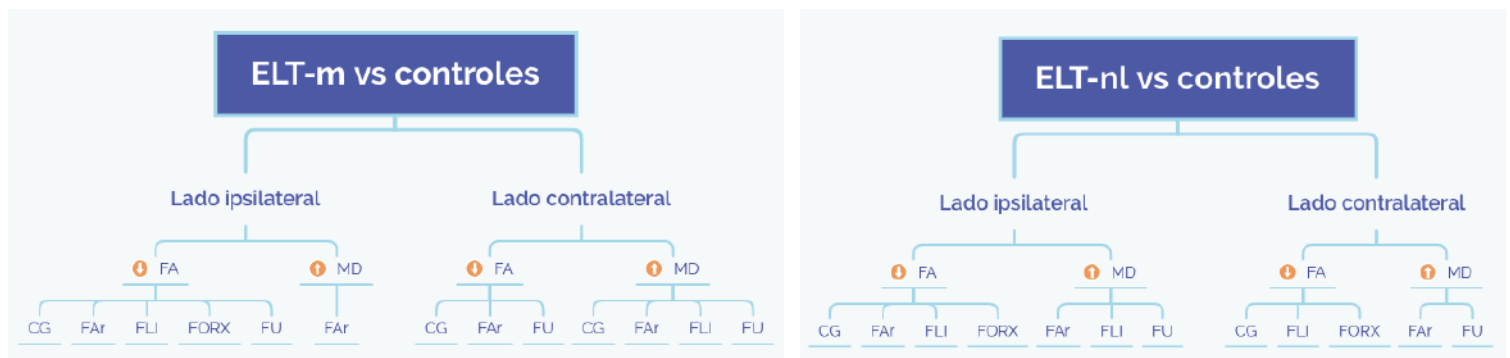


Figura 20: Comparativa de pacientes con ELT-m y ELT-nl y controles. Se muestran los tractos de sustancia blanca con diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de difusión.

En la mayoría de los estudios, se incluyeron pacientes con ELT independientemente de la presencia o ausencia de EMT. Hay algunos que respaldan la idea de que las anomalías de DTI son más pronunciadas en pacientes con evidencia radiológica de EMT que en pacientes con ELT-nl ¹¹⁹. Sin embargo, se han demostrado reducciones generalizadas y bilaterales de FA en pacientes con ELT-nl ^{129,132,178}. Nuestros resultados están en relación con estos estudios previos, sugiriendo tanto que los pacientes con EMT tienen diferencias con respecto a los pacientes con

EMT-nl, como que los pacientes con ELT-nl también tienen amplias alteraciones en ambos hemisferios tanto de FA como de MD.

1.1.3. SIMETRÍA DE FIBRAS

También examinamos la simetría de las fibras en pacientes y controles. En los controles sanos, se observó una disminución de FA y un aumento de MD en el FAr izquierdo. Estas diferencias son análogas a las reportadas en la literatura que han estudiado las diferencias de conectividad entre ambos hemisferios en relación con el hemisferio dominante y la ubicación del lenguaje ¹⁷⁹.

1.1.4. LATERALIZACIÓN DEL FOCO

Aunque la presencia de EMT o la pérdida de volumen del hipocampo podría ser suficiente para la correcta lateralización de muchos pacientes ¹⁸⁰, existe una proporción de pacientes que permanecen discapacitados (Engel III y IV). Además, el número de pacientes con resonancia magnética “normal” referidos a unidades especializadas de cirugía de epilepsia está aumentando progresivamente ¹⁸¹. Utilizando el FAr, CG y FU bilaterales, nuestro análisis de función discriminante lateralizó con éxito al 100% de los pacientes con ELT-izq, el 83,3% de los pacientes con ELT-der, y al 100% de los pacientes sin EMT. Este algoritmo agrega evidencia a estudios anteriores que sugieren que la correcta lateralización de los pacientes puede aumentarse mediante el estudio de los valores de FA y MD. Concha et al en 2012, utilizó los parámetros de difusión del FLI para la lateralización del foco, encontrando una correcta lateralización en el 87% de los pacientes estudiados (en pacientes con EMT esta correlación fue del 91% y en pacientes sin EMT fue del 71%) ⁷³. Y Ahmadi et al utilizó los fascículos PHC y FU bilaterales para clasificar de forma correcta al 90% de los pacientes (100% con ELT-der, 80% con ELT-izq y 100% ELT-nl) ⁷².

1.2. RELACIÓN CON LA FUNCIÓN COGNITIVA

Encontramos alteraciones estructurales de múltiples tractos de sustancia blanca asociados al deterioro de la memoria en los pacientes con ELT. Con respecto a la memoria verbal, encontramos una MD disminuida en FFOI derecho y CG izquierdo y valores incrementados de FA en CG bilateral, FU derecho y PHC derecho. Con respecto a la memoria no verbal, encontramos valores más bajos en DM en CG e FFOI derecho. Estos resultados se confirmaron en el análisis basado en vóxel, donde las áreas significativas de incremento de FA se correlacionaron con puntuaciones más bajas de ML II y RV I (Fig. 21). Además de estos fascículos, en pacientes diestros, las puntuaciones más bajas de ML I y II se asociaron con alteraciones en el FA y FORX izquierdo, el FU bilateral y el FFOI derecho; y valores más bajos en las puntuaciones de RV I y II se asociaron a alteraciones en el CG bilateral y el FU izquierdo.

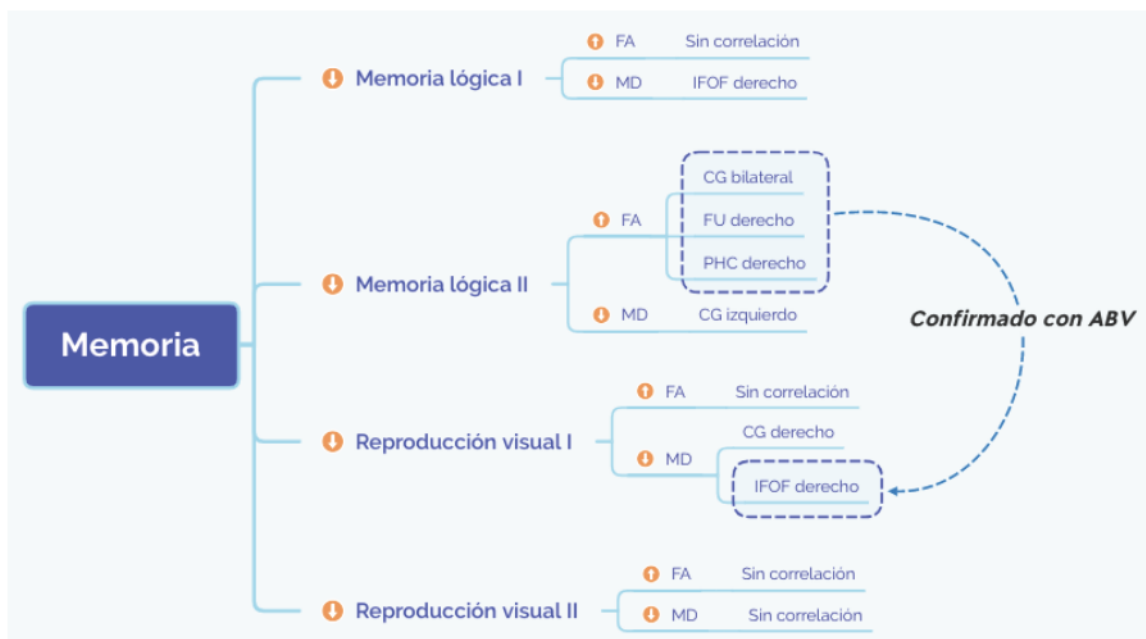


Figura 21: Correlaciones entre puntuaciones en los test de memoria y tractos de sustancia blanca. !

Nuestros resultados contrastan con estudios anteriores con respecto a la memoria no verbal^{142,143}, en los que no se encontró correlación entre las puntuaciones de DTI y estas pruebas de memoria. Solo el estudio de Diehl et al asoció daño en el FU con un deterioro de la RV¹²⁵.

Los estudios que analizan anomalías estructurales temporales y extratemporales específicas en correlación con el deterioro cognitivo son escasos y sus resultados son controvertidos¹⁸². El primer estudio que sugirió una relación entre los parámetros de difusión y la memoria en la ELT fue el de Lui et al en 2005, donde los autores encontraron que un aumento en las mediciones del ADC en las estructuras del hipocampo se correlacionaba con el deterioro de la memoria en estos pacientes¹⁴⁰. Posteriormente, Yogarajah et al en 2008, encontraron correlaciones significativas en los pacientes con ELT izquierda, entre la FA izquierda y derecha en el giro parahipocampal y la memoria verbal y no verbal respectivamente¹⁴¹. Mc Donald et al, encontraron que los aumentos en la DM del FU, PHC e FFOI izquierdos, se asociaron con una memoria verbal más deteriorada¹⁴². Posteriormente, Diehl et al, exploraron la relación del FU con los test auditivos y verbales de la memoria inmediata y diferida, encontrando que la integridad del fascículo podría estar relacionada con el rendimiento de la memoria en pacientes con ELT izquierda¹²⁵. CG y FORX fueron investigados por Alexander et al en 2014; estudiaron las correlaciones entre el sistema límbico y la función cognitiva y sugirieron que solo la integridad del FORX izquierdo tenía una importante correlación anatómica con la función cognitiva¹⁴³.

Por un lado, la mayoría de estos estudios no analizan pacientes según la dominancia hemisférica. Además, la mayoría de ellos analizan por separado a los pacientes con ELT derecha e izquierda, encontrando una correlación positiva entre la memoria y la FA en los tractos ubicados en el lado izquierdo de los pacientes con ELT izquierda y sin encontrar correlaciones en pacientes con ELT derecha. En 2010, Riley et al analizaron datos de DTI de 10 pacientes con ELT izquierda y 2 con ELT derecha. Como resultado, la FA media se correlacionó positivamente con la memoria a largo plazo en el lóbulo temporal anterior ipsilateral y la memoria inmediata

en el lóbulo temporal mesial ipsilateral ¹⁴⁴. Rodríguez Cruces et al en 2018, publicaron la serie más grande hasta la fecha que analiza las correlaciones entre la memoria y los parámetros de difusión; incluyeron 26 pacientes con ELT y 24 controles sanos. Se realizó un análisis estadístico basado en voxel utilizando TBSS, sin embargo, en contraste con nuestro estudio, los autores solo consideraron las esferas seleccionadas en las que se había encontrado una disminución de FA para el análisis. Los autores encontraron una marcada asociación entre las capacidades cognitivas y la FA, particularmente en la ELT izquierda, y no pudieron encontrar correlaciones estadísticamente significativas en pacientes con ELT derecha ¹⁴⁵. Creemos que este análisis que separa a los pacientes con ELT derecha e izquierda podría actuar como un factor de confusión, ya que hay cierta evidencia del deterioro de algunos tractos debido al daño de la epilepsia en relación con el tiempo ^{119,125}.

Por otro lado, la mayoría de los estudios solo han incluido para la correlación, áreas en las que se ha encontrado que los valores de FA están disminuidos, sin tener en cuenta las posibles relaciones de áreas de FA aumentadas con el deterioro de la memoria. En contraste con algunos de los estudios previos ^{119,142,144}, nuestros resultados demostraron una correlación inversa entre el deterioro de la memoria y las medidas de FA en áreas específicas del cerebro, lo que se verificó mediante un análisis completo de voxel de todo el cerebro. Estos aumentos de FA fueron principalmente en el hemisferio derecho. El vínculo entre un aumento en la FA y la reorganización funcional en la epilepsia se ha descrito previamente, pero la literatura al respecto es escasa. Powell et al en 2007, encontró evidencia de la reorganización estructural de los tractos de sustancia blanca subyacentes a la lateralización del lenguaje en pacientes con ELT unilateral. Los autores encontraron que, en pacientes con ELT izquierda, había mayores conexiones en el hemisferio derecho que en los controles y en los pacientes con ELT derecha. Además, hubo una tendencia de que los pacientes con ELT izquierda tuvieron un coeficiente intelectual verbal más bajo y puntuaciones de lenguaje más bajas; y la activación funcional para las tareas del lenguaje expresivo se vio más lateralizada en los controles y ELT derecha que en

los pacientes con ELT izquierda en quienes la activación general fue bilateral. Curiosamente, hubo una tendencia a que la epilepsia de mayor duración se asoció con tractos menos lateralizados, lo que sugiere que la edad temprana de inicio se asocia con una mayor plasticidad¹⁸³. Estos datos son proporcionales a los estudios que demuestran las contribuciones del hemisferio derecho al procesamiento del lenguaje, y a los estudios que sugieren una reorganización parcial del lenguaje en el hemisferio derecho en algunos pacientes con ELT izquierda.

La correlación entre el aumento en la FA de ciertos tractos y la pérdida de memoria se ha estudiado previamente en otras enfermedades. En el Síndrome de William (SW), los déficits visuoespaciales se han asociado con un aumento significativo en la FA del fascículo longitudinal superior derecho, y algunos estudios sugieren que los aumentos anormales en la FA pueden predecir de manera confiable la función cognitiva anómala en el SW¹⁸⁴. Otro estudio realizado por Holzapfel et al publicado en 2006, analizó la conectividad de los pacientes con síndrome de Turner (ST). Los autores encontraron que, en comparación con los controles, las mujeres con ST tenían aumento en los valores de FA y la densidad de fibras de sustancia blanca en las áreas relacionadas con el lenguaje de los lóbulos parietales y temporales inferiores, en relación con las funciones cognitivas afectadas. Los autores concluyen que estos cambios pueden reflejar cambios secundarios resultantes de anomalías en las regiones de sustancia gris que conectan¹⁸⁵. En la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve (DCL) y el deterioro de la memoria de trabajo (DMT) se asociaron con un aumento de la FA del tracto corticoespinal en EA / DCL en comparación con los controles¹⁸⁶. Además, en pacientes con hidrocefalia de presión normal temprana, se encontraron elevaciones marcadas en la FA, la anisotropía de difusión pura y la difusividad axial, así como puntuaciones más bajas en las pruebas neuropsicológicas, incluida la memoria verbal y no verbal, en comparación con los controles normales¹⁸⁷.

Aunque los mecanismos celulares subyacentes al aumento de la FA en relación con la # disminución de la memoria siguen siendo desconocidos, se han propuesto varios factores como: los aumentos en la mielinización, los déficits microscópicos de las estructuras axonales, las disminuciones en el diámetro axonal, la densidad de empaquetamiento y la ramificación ¹⁷⁵. Además, el aumento de la FA puede ser un reflejo potencial de los mecanismos compensatorios ¹⁸⁵ y el mal funcionamiento cognitivo ¹⁸⁸.

Aunque intentamos superar las limitaciones de los enfoques analíticos únicos combinando dos técnicas diferentes de procesamiento de imágenes, la interpretación de los resultados sigue estando limitada por el hecho de que la FA es solo un marcador indirecto de las propiedades microestructurales de la sustancia blanca y está influenciado por varios factores ¹⁷⁵. Por ejemplo, un aumento en la FA puede estar mediado por factores fisiológicos distintos de los relacionados con la mielina, como la reducción del cruce de fibras intravoxel o la disminución del diámetro del axón. Otra explicación podría ser que el aumento de FA es el resultado de una reducción de la ramificación ¹⁸⁸.

1.2.1. SUBGRUPOS ELT-M Y ELT-NL

De acuerdo con la literatura, esperamos que los pacientes con ELT-m tuvieran una FA límbica reducida ¹²⁷ y puntuaciones más bajas en las pruebas cognitivas en comparación con los pacientes ELT-nl ¹⁸⁹. Para investigar esto, realizamos un análisis de subgrupos. Con respecto a la memoria verbal, CG y PHC bilaterales, FORX izquierdo y FAr y FU derecho se relacionaron con la memoria lógica a largo plazo en el subgrupo ELT-m. Mientras que, el FLI y FORX bilateral y el FU izquierdo se correlacionaron en el subgrupo ELT-nl (Fig. 22).

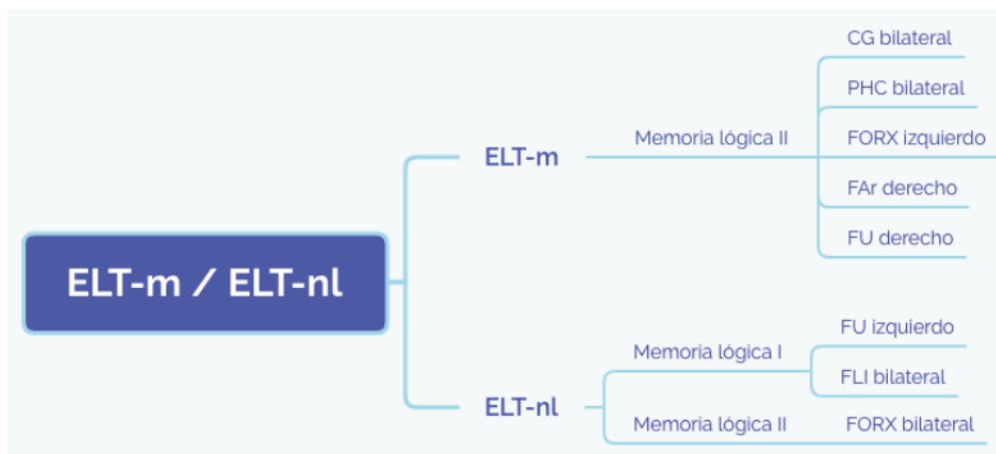


Figura 22: Correlaciones entre puntuaciones en los test de memoria y tractos de sustancia blanca en los subgrupos ELT-m y ELT-nl.

2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS POR FASCÍCULOS

2.1. FASCÍCULO ARCUATO (FAr)

El FAr es un tracto de fibra de asociación, que pertenece a la parte medial del fascículo longitudinal superior y que conecta las cortezas frontal lateral y parietotemporal lateral siguiendo las cápsulas externa y extrema. Está involucrado en la transmisión de habla y lenguaje con otros importantes asociaciones en áreas de atención, memoria, emoción y función visuoespacial^{190,191} (Fig. 23).

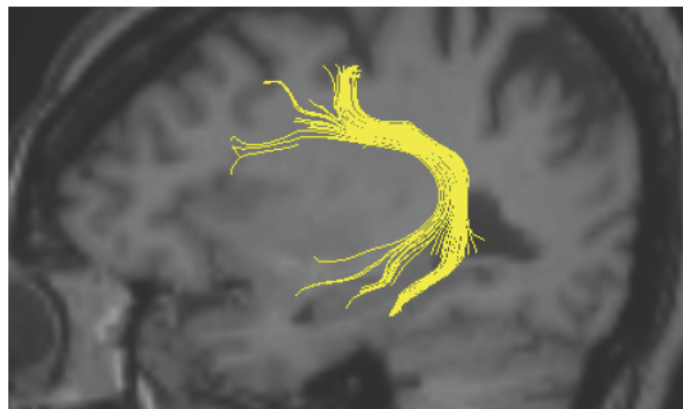


Figura 23: Reconstrucción mediante tractografía del fascículo arcuato izquierdo. !

En nuestro estudio encontramos alteraciones en el FAr en todos los grupos y subgrupos # estudiados con respecto a los controles, además de una correlación de la memoria verbal a largo plazo con alteraciones en el FAr derecho en el grupo de pacientes con ELT-m (Fig. 24).

El estudio del lenguaje en pacientes con ELT ha demostrado que funciones como la memoria verbal, muestran un deterioro selectivo en pacientes con ELT, especialmente aquellos con ELT-izq¹⁹². Los cambios en el FAr observados en nuestro estudio fueron bilaterales tanto en pacientes con ELT-izq como ELT-der, estos resultados concuerdan con otros estudios previos^{123,161,162,192} y sugieren que la red epileptógena puede involucrar la vía del lenguaje contralateral en la misma medida que en la zona de inicio ictal.

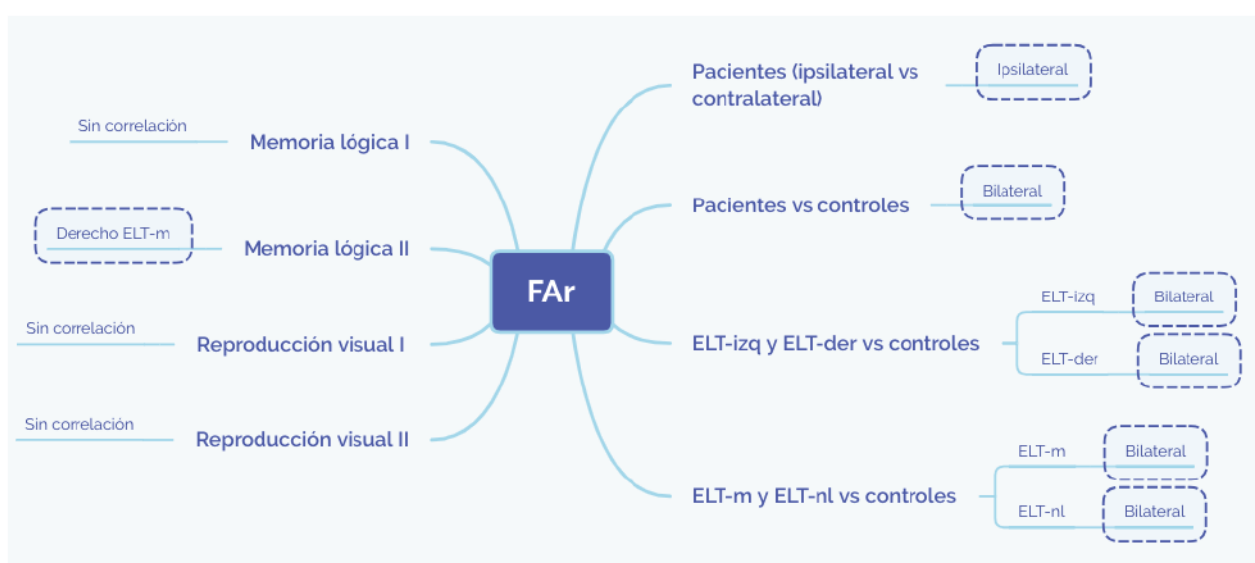


Figura 24: Alteraciones en la difusión del fascículo arcuato en cada uno de los grupos. !

2.2. CÍNGULO (CG)

El CG es un tracto fibra de asociación que se inicia en el área paraolfatoria, bajo el rostrum del cuerpo calloso, y se extiende por la circunvolución del cíngulo, rodeando el cuerpo calloso, por las circunvoluciones parahipocámpicas y el uncus. Forma parte del sistema límbico y conecta áreas de los lóbulos frontal, parietal y temporal ¹⁹¹ (Fig. 25).

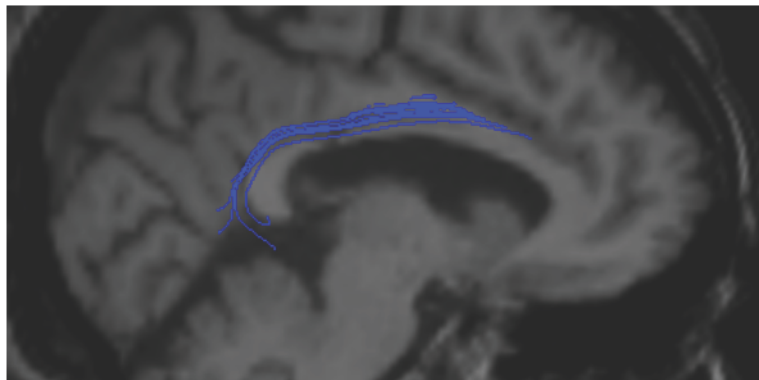


Figura 25: Reconstrucción mediante tractografía del cíngulo derecho.

En nuestro estudio, encontramos alteraciones de la microestructura del CG tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral en pacientes respecto a controles, tanto en el estudio del grupo completo como en el estudio por subgrupos (Fig. 26). El CG es uno de los principales tractos de sustancia blanca con conexiones con el hipocampo, alteraciones de FA en el mismo pueden estar implicadas en el origen de las crisis límbicas de la ELT ¹³⁶.

Además, sabemos que el CG está involucrado en la memoria, la función ejecutiva, la toma de decisiones y el procesamiento de emociones como parte de la "red neuronal por defecto" ¹⁹³. En nuestro estudio hemos visto que el CG bilateral tanto en el grupo completo, como en ELT-m en particular, tuvieron una fuerte relación con el deterioro de la memoria verbal a largo plazo; y el CG derecho se relacionó con una disminución de la memoria no verbal.

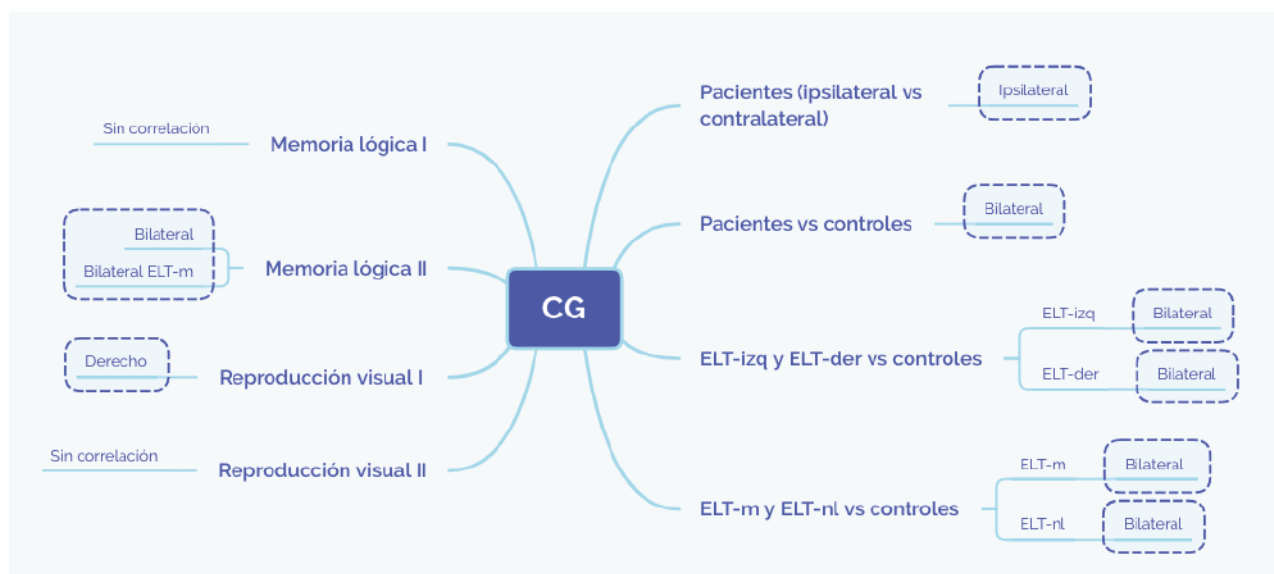


Figura 26: Alteraciones de la difusión en el cíngulo en cada uno de los grupos. !

2.3. FÓRNIX (FORX)

El FORX es otro tracto que ha mostrado anomalías estructurales especialmente en el lado ipsilateral en pacientes con ELT-m¹⁷⁶. Es la principal aferencia y eferencia del hipocampo y en algunos pacientes con ELT muestra anomalías volumétricas¹¹⁹ (Fig. 27).

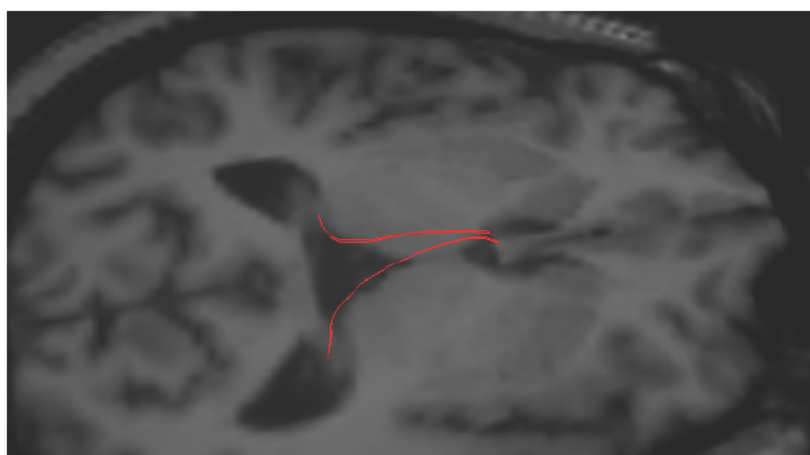


Figura 27: Reconstrucción mediante tractografía del fónix bilateral. !

En nuestro estudio, hemos encontrado anomalías de forma bilateral respecto a los controles. # Esto corrobora lo hallado en otros estudios de DTI que también muestran claras anomalías bilaterales que no se resuelven después de estar libres de crisis y que además, han sido validadas mediante histología del tracto ipsilateral ^{123,171,194}.

Además, el FORX es responsable de la memoria y la orientación espacial junto con el tracto mammilotalámico ¹⁹⁵. FORX izquierdo en ELT-m y FORX bilateral en ELT-nl, tuvieron una fuerte relación con la memoria verbal en nuestro estudio (Fig. 28). Estas observaciones son consistentes con la degeneración de FORX y la disfunción cognitiva progresiva que es secundaria a las convulsiones en curso de la ELT ¹⁴³.



Figura 28: Alteraciones de la difusión del fórnix en cada uno de los grupos. !

2.4. FASCÍCULO FRONTAL-OCCIPITAL INFERIOR (FFOI)

El FFOI es un tracto de asociación que conecta los lóbulos frontal y occipital transitando por el margen inferolateral del claustró bajo la ínsula. Posteriormente se une al fascículo longitudinal superior y parte de las radiaciones ópticas (tracto genículo-calcarino), formando la

mayor parte del fascículo vertical occipital o stratum sagital (fibras que conectan el lóbulo # occipital al resto del cerebro) ¹⁹¹ (Fig. 29).

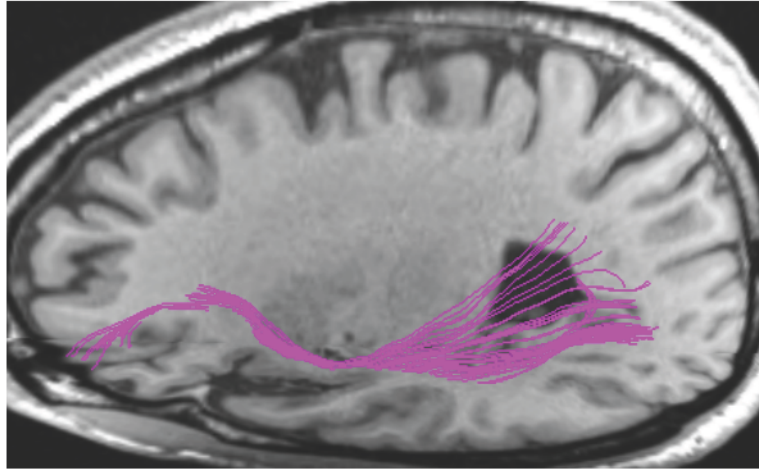


Figura 29: Reconstrucción mediante tractografía del fascículo fronto occipital inferior izquierdo.

Participa en el procesamiento del lenguaje semántico formando la "vía ventral" dentro del modelo de doble flujo del procesamiento del lenguaje y complementa la "vía dorsal" del complejo fascículo longitudinal superior / fascículo arcuato ¹⁹⁰. Además, participa en el procesamiento visual, en la lectura y en la atención ¹⁹⁶.

En nuestro trabajo, encontramos alteraciones en la microestructura del FFOI derecho que se relacionan con disminución tanto de la memoria verbal como de la no verbal a corto plazo (Fig. 30), lo que puede ponerse en relación con la función en el procesamiento semántico de dicho tracto.

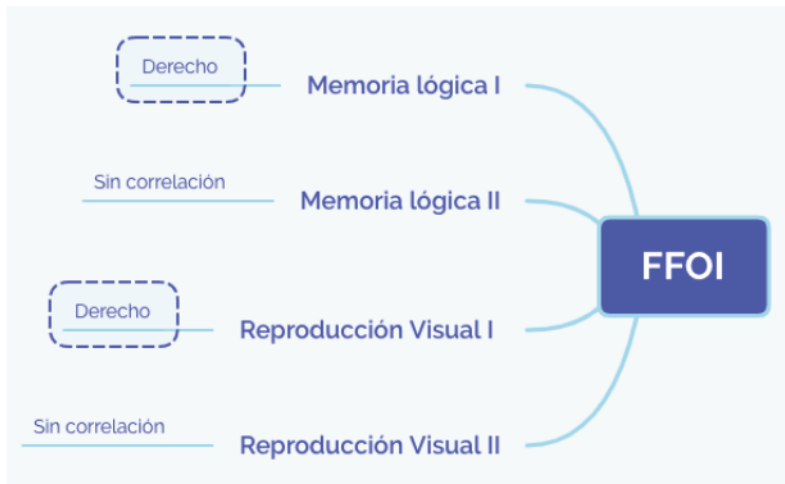


Figura 30: Correlación de las alteraciones de la difusión del fascículo fronto occipital inferior con las pruebas de memoria.

2.5. FASCÍCULO LONGITUDINAL INFERIOR (FLI)

El FLI es un tracto de fibra de asociación larga que conecta el lóbulo occipital al lóbulo temporal anterior, y que discurre lateral e inferiormente por encima de las fibras de las radiaciones ópticas ¹⁶⁶ (Fig. 31).

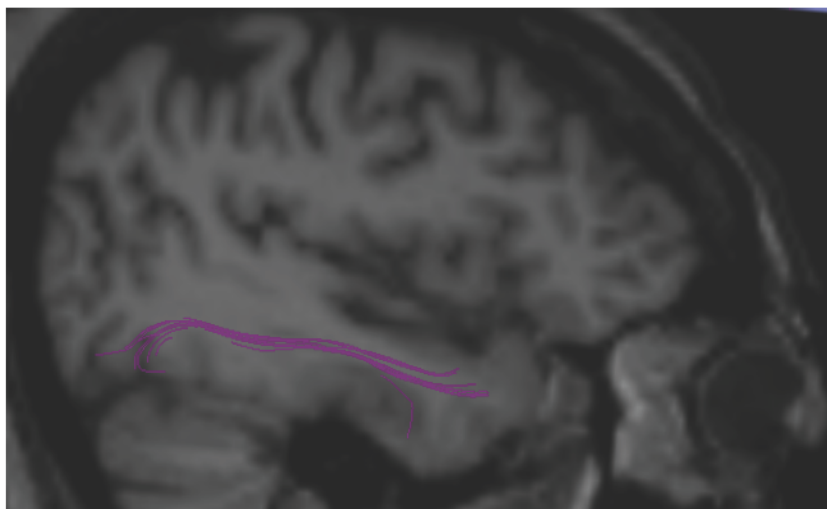


Figura 31: Reconstrucción mediante tractografía del fascículo longitudinal inferior derecho. !

Es un tracto bidireccional de múltiples capas involucrado especialmente en el procesamiento y la modulación de las señales visuales. En consecuencia, la interrupción repentina del fascículo se asocia principalmente con alteraciones neuropsicológicas de la cognición visual. Además, la degeneración del FLI en enfermedades neurodegenerativas que afectan el lóbulo temporal puede explicar (al menos en parte) la aparición gradual de dificultades semánticas y léxicas ¹⁹⁷. Este tracto se ha implicado tanto en el rendimiento de la memoria en pacientes con ELT ¹⁴² como en la disminución normal de la memoria relacionada con la edad ¹⁹⁸. En nuestro estudio encontramos alteraciones del FLI de forma bilateral en todos los subgrupos respecto a los controles, además de en el lado ipsilateral respecto al contralateral en los pacientes. Estos hallazgos pueden estar en relación con las alteraciones en la memoria de estos pacientes. Sin embargo, solo encontramos una MD bilateral más alta asociada a una memoria verbal más pobre, en el subgrupo ELT-nl (Fig. 32). Mc Donald et al, mostró que el mejor modelo predictivo de memoria verbal que explica el 60% de la variabilidad en la memoria diferida, incluía el volumen del hipocampo izquierdo, la DM del FLI izquierdo y la sustancia blanca pericortical por debajo de la corteza entorrinal izquierda ¹⁵⁴.

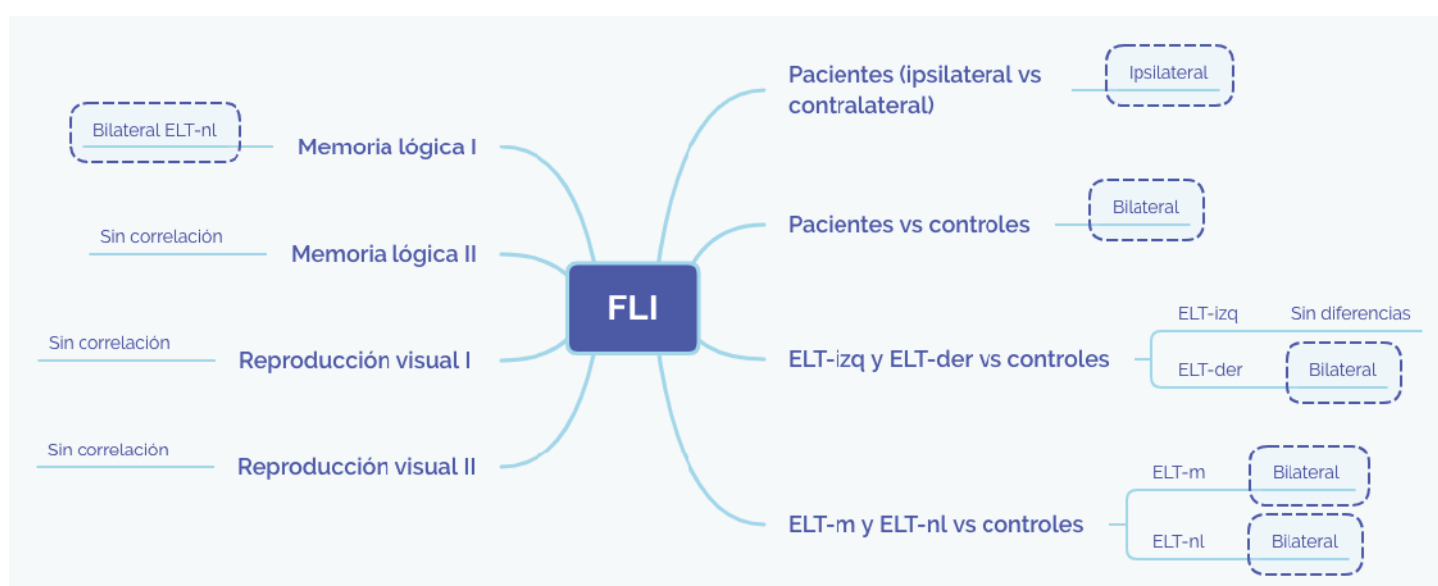


Figura 32: Alteraciones en la difusión del fascículo longitudinal inferior en cada uno de los grupos. !

2.6. FIBRAS PARAHIPOCAMPALES DEL CÍNGULO (PHC)

Las fibras del PHC corren a lo largo del aspecto ventral del giro parahipocampales y conectan las regiones del lóbulo temporal medial con la corteza cingulada posterior ¹⁶⁵, estas fibras son una parte crucial del circuito de Papez ¹⁹⁹ (Fig. 33). Encontramos una asociación entre las fibras del PHC derecho y la memoria verbal a largo plazo en el grupo completo, y del PHC bilateral en el grupo ELT-m (Fig. 34).

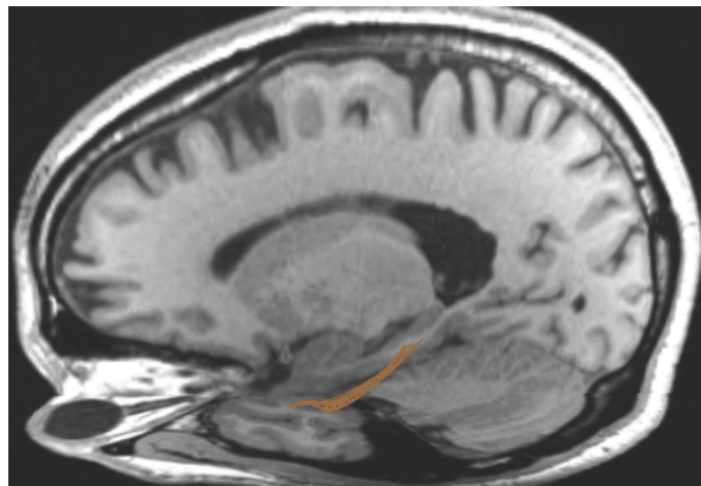


Figura 33: Reconstrucción mediante tractografía del parahipocampo izquierdo.

La contribución de las fibras del PHC al aprendizaje y la memoria está respaldada por estudios que demuestran que el daño a esta vía interrumpe el aprendizaje y la retención de información ²⁰⁰.

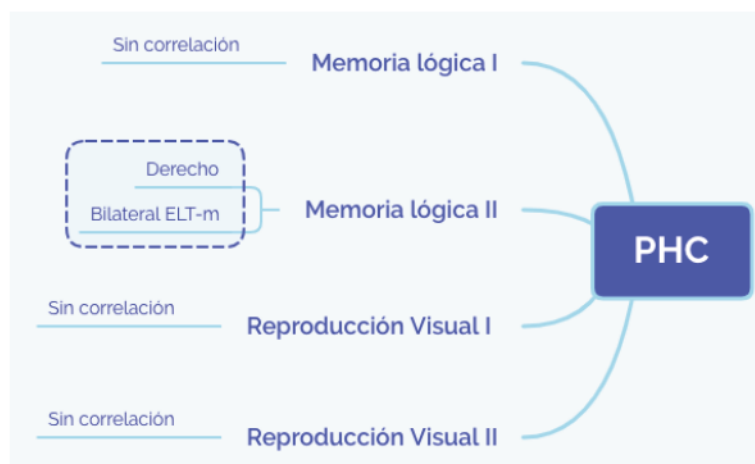


Figura 34: Correlación de las alteraciones de la difusión del parahipocampo con las pruebas de memoria. !

2.7. FASCÍCULO UNCINADO (FU)

El FU es un tracto de asociación que conecta las circunvoluciones orbitaria y frontal inferior con el lóbulo temporal anterior, adoptando una forma de gancho en la región basal de la cisura de Silvio. En su tercio medio se une al fascículo fronto-occipital inferior continuando con un trayecto inferolateral hacia el polo temporal anterior ¹⁹¹ (Fig. 35).

está relacionado con la integración sensorial multimodal, la inhibición conductual modulada por el sistema de recompensa y placer, y la memoria para la información visual ¹⁹³. Nuestros hallazgos confirman estudios anteriores de DTI que demuestran la importancia del FU en la memoria episódica ^{125,143} y además, revelan una fuerte asociación entre una memoria verbal más pobre y valores más altos de FA en el FU derecho en pacientes con ELT-m y en el FU izquierdo en el subgrupo ELT-nl.

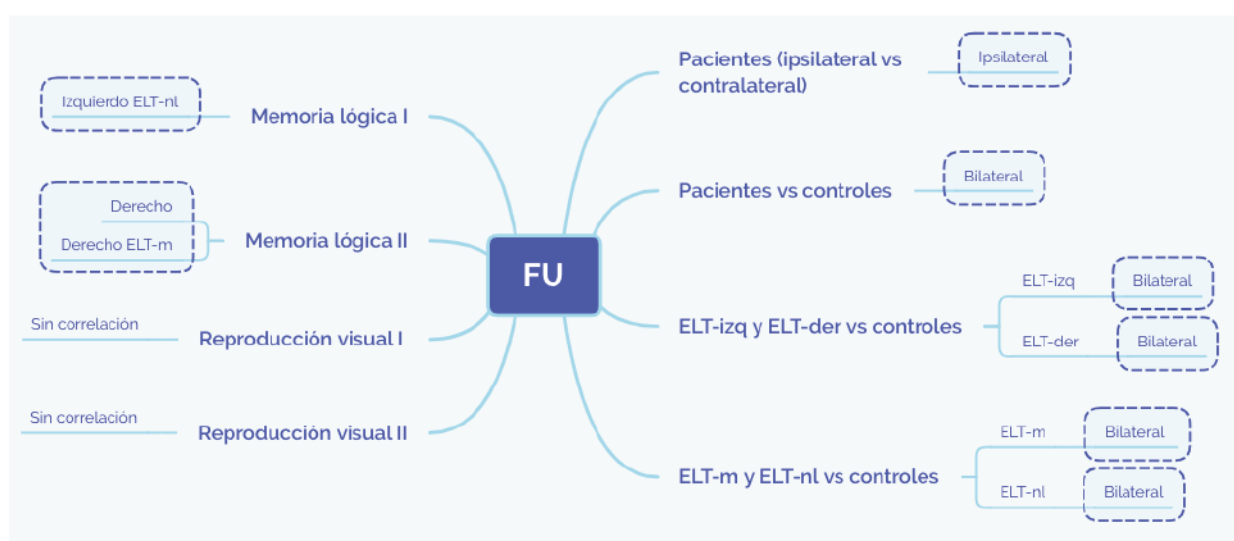


Figura 36: Alteraciones en la difusión del fascículo uncinado en cada uno de los grupos.

3. RESUMEN

Hemos encontrado diversas alteraciones en los parámetros de difusión de los tractos de sustancia blanca de los pacientes con ELT con respecto a los controles. Estos cambios los hemos visto tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral al foco epileptógeno, siendo más pronunciados en el hemisferio ipsilateral. Además, nuestros resultados sugieren que los pacientes con ELT-der tienen anomalías bilaterales y más extensas en comparación con los pacientes con ELT-izq.

Por otro lado, los pacientes con EMT tienen mayores alteraciones en el lado ipsilateral que los pacientes ELT-nl. Con respecto a los controles, encontramos diferencias en casi todos

los fascículos estudiados tanto en ELT-m como en ELT-nl, lo que sugiere que los pacientes con ELT-nl también tienen amplias alteraciones en ambos hemisferios tanto de FA como de MD.

Proponemos la FA de los fascículos FAr, CG y FU como el mejor clasificador lineal para la correcta identificación del lado epileptógeno, especialmente en pacientes con ELT-nl. Nuestro análisis de función discriminante lateralizó con éxito a todos los pacientes con ELT-izq, al 83.3% de los pacientes con ELT-der y a todos los pacientes sin EMT (3 ELT-der, 3 ELT-izq). Estos resultados agregan evidencia a algunos estudios anteriores que sugieren que la correcta lateralización de pacientes puede aumentarse mediante el uso de valores de FA y MD.

Con respecto a la función cognitiva, nuestros resultados sugieren que las alteraciones estructurales de algunos tractos están asociadas con el deterioro de la memoria a corto y largo plazo en pacientes con ELT. Estas alteraciones están más asociadas a la memoria verbal que a la memoria no verbal. Con respecto a la memoria verbal, encontramos alteraciones en FFOI, FU y PHC derechos y CG bilateral. Con respecto a la memoria no verbal, solo encontramos alterado CG y FFOI derechos. Estos cambios consisten principalmente en un aumento en FA y una disminución en MD, que podría interpretarse como un fenómeno de reorganización.

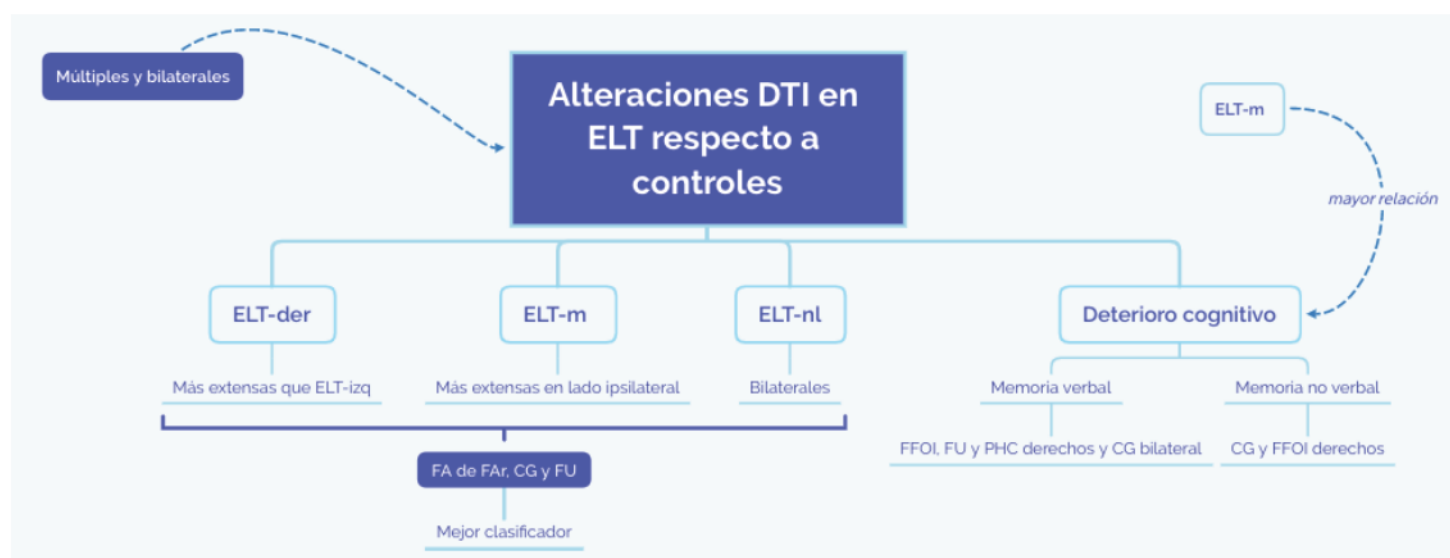


Figura 37: Resumen de las principales alteraciones de la difusión en el estudio prequirúrgico de DTI en pacientes con ELT.

CONCLUSIONES

1-. Existen múltiples alteraciones en los parámetros de difusión de los tractos de # sustancia blanca cerebral en pacientes con ELT tanto en el lado ipsilateral como en el contralateral al foco epileptógeno. Estas diferencias son más marcadas en el hemisferio ipsilateral a la zona epileptógena. Además, nuestros resultados sugieren que los pacientes con ELT-der tienen anomalías bilaterales y más extensas en comparación con los pacientes con ELT-izq.

2-. Existen diferencias en los parámetros de difusión entre los pacientes con esclerosis mesial temporal y los pacientes con ELT no lesional. Sin embargo, los pacientes con ELT no lesional también tienen amplias diferencias entre ambos hemisferios tanto de FA como de MD.

3-. Nuestros resultados son indicativos de que las alteraciones generalizadas de la sustancia blanca están asociadas con el deterioro cognitivo en pacientes con ELT. Estas alteraciones están más relacionadas con la memoria verbal que con la memoria no verbal; y consisten principalmente en un aumento de la FA y una disminución de la MD, lo que podría interpretarse como un fenómeno de reorganización.

4-. En los pacientes con esclerosis mesial temporal, encontramos mayor relación entre el déficit cognitivo y las alteraciones de la difusión que en los pacientes con ELT no lesional. Esta relación se da principalmente con la memoria verbal a largo plazo.

5-. Hemos lateralizado correctamente a la mayoría de los pacientes estudiados mediante los fascículos arcuato, cíngulo y uncinado bilaterales. Estos resultados agregan evidencia a estudios anteriores que sugieren que la correcta lateralización de los pacientes puede aumentarse mediante el uso de los valores de FA y MD. Por lo tanto, consideramos que la DTI podría ser una herramienta prequirúrgica útil para minimizar las pruebas invasivas en los pacientes con ELT evaluados para cirugía resectiva, tanto para el estudio de la función cognitiva, como para finalmente ayudar a establecer la lateralidad de la ZE, incluidos los pacientes con RM informada como "normal".

BIBLIOGRAFÍA

1. Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med*. 1996;334(10):647-652. #
doi:10.1056/NEJM199603073341008

2. # Torres C V, Pastor J, Garcia-Navarrete E, Pulido-Rivas P, Sola RG. Classification of structural lesions in magnetic resonance imaging. Surgical implications in drug-resistant epilepsy patients. *Rev Neurol*. 2015;61(6):241-248.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350774>.

3. # Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: Reproducibility and relation to outcome. *Neurology*. 2010.
doi:10.1212/WNL.0b013e3181e0f80a

4. # McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GCA, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: Long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004. doi:10.1093/brain/awh221

5. # Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Predictors for long-term surgical outcome. *Brain*. 2005. doi:10.1093/brain/awh358

6. # Berkovic SF, Mc Intosh AM, Kalnins RM, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: An actuarial analysis. *Neurology*. 1995.
doi:10.1212/WNL.45.7.1358

7. # Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol*. 2009. doi:10.1001/archneurol.2009.283

8. # Stavem K, Bjørnæs H, Langmoen IA. Predictors of seizure outcome after temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004. doi:10.1046/j.1600-0404.2003.00249.x

9. Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2006.
doi:10.1212/01.wnl.0000219810.71010.9b #
10. # Wieshmann UC, Larkin D, Varma T, Eldridge P. Predictors of outcome after temporal lobectomy for refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2008.
doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01043.x
11. # Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010.
doi:10.1103/PhysRevA.66.013208
12. # Stylianou P, Hoffmann C, Blat I, Harnof S. Neuroimaging for patient selection for medial temporal lobe epilepsy surgery: Part 1 Structural neuroimaging. *J Clin Neurosci*. 2016;23:14-22. doi:10.1016/j.jocn.2015.04.019
13. # Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
14. # Salud OM de la. Epilepsia.
15. # Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:630853. doi:10.1155/2012/630853
16. # Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-319. doi:10.1056/NEJM200002033420503
17. # Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
18. # Engel J. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? *Neurosci*.

2001;7(4):340-352. doi:10.1177/107385840100700410

19. # Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(6):576-586. doi:10.1016/S0025-6196(11)64115-3
20. # Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology.* 1992;42(10):1911-1917.
21. # Carreño Martínez, M; Casas Fernández, C; Gil Nagel, A; Salas Puig, J; Serratos Fernández, JM; Villanueva Haba V. *Tratado de Epilepsia*. SEN. Grupo de Epilepsia; 2011.
22. # Tellez-Zenteno JF, Ladino LD. [Temporal epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic aspects]. *Rev Neurol.* 2013;56(4):229-242.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400651>.
23. # Cendes F. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an updated overview. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2005. doi:10.1590/S1676-26492005000300006
24. # Woermann FG, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):40-49. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.032
25. # AlQassmi A, Burneo JG, McLachlan RS, Mirsattari SM. Benign mesial temporal lobe epilepsy: A clinical cohort and literature review. *Epilepsy Behav.* 2016;65:60-64.
doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.017
26. # Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2004.
doi:10.1097/00019052-200404000-00013
27. # Blumcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol.* 2002;12(2):199-211.

28. # Wieser H-G, ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x
29. # Rosenow F, Lu H, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001. doi:10.4103/1817-1745.40593
30. # Rathore C, Radhakrishnan K. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. In: *Epileptic Disorders*. ; 2015. doi:10.1684/epd.2014.0720
31. # French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993;34(6):774-780. doi:10.1002/ana.410340604
32. # Rásonyi G, Fogarasi A, Kelemen A, Janszky J, Halász P. Lateralizing value of postictal automatisms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2006. doi:10.1016/j.epilepsyres.2006.05.006
33. # Helmstaedter C, Elger CE, Lendt M. Postictal Courses of Cognitive Deficits in Focal Epilepsies. *Epilepsia*. 1994. doi:10.1111/j.1528-1157.1994.tb02557.x
34. # Jin L, Inoue Y. Spontaneous periictal leaving behavior: A potential lateralizing sign in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2009. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01905.x
35. # Fakhoury T, Abou-Khalil B, Peguero E. Differentiating Clinical Features of Right and Left Temporal Lobe Seizures. *Epilepsia*. 1994. doi:10.1111/j.1528-1157.1994.tb02552.x
36. # Benbadis SR, Kotagal P, Klem GH. Unilateral blinking: A lateralizing sign in partial seizures. *Neurology*. 1996. doi:10.1212/WNL.46.1.45
37. # Hirsch LJ, Lain AH, Walczak TS. Postictal nosewiping lateralizes and localizes to the ipsilateral temporal lobe. *Epilepsia*. 1998. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01449.x

38. Tatum WO. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012.
doi:10.1097/WNP.0b013e31826b3ab7
39. # Kotagal P, Luders H, Morris HH, et al. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: A new lateralizing sign. *Neurology*. 1989.
doi:10.1212/WNL.39.2.196
40. # Kelemen A, Fogarasi A, Borbély C, et al. Nonmanipulative proximal upper extremity automatisms lateralize contralaterally in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010.
doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02277.x
41. # Chee MW, Kotagal P, Van Ness PC, Gragg L, Murphy D, Lüders HO. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology*. 1993.
42. # Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*. 2001. doi:10.1212/WNL.57.11.2022
43. # Binnie CD, Rowan AJ, Overweg J, et al. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. *Neurology*. 1981.
44. # Javidan M. Electroencephalography in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Review. *Epilepsy Res Treat*. 2012. doi:10.1155/2012/637430
45. # Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. 1993.
doi:10.1002/ana.410340605
46. # Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1991.
doi:10.1212/WNL.41.2_Part_1.290

47. Engel J, Jayakar P, Dean P, et al. Update on surgical treatment of the epilepsies. # Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical # Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology*. 1993. doi:10.1212/wnl.54.3.642 #
48. # Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2010. doi:10.1017/S0317167100010441
49. # Sola RG, Hernando-Requejo V, Pastor J, et al. [Pharmacoresistant temporal-lobe epilepsy. Exploration with foramen ovale electrodes and surgical outcomes]. *Rev Neurol*. 2005;41(1):4-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999323>.
50. # Kovac S, Vakharia VN, Scott C, Diehl B. Invasive epilepsy surgery evaluation. *Seizure*. 2017. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.016
51. # Cardinale F, Cossu M, Castana L, et al. Stereoelectroencephalography: Surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*. 2013. doi:10.1227/NEU.0b013e31827d1161
52. # Dubeau F, McLachlan RS. Invasive electrographic recording techniques in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0377-2217\(02\)00225-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0377-2217(02)00225-4)
53. # Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG. The "foramen ovale electrode": a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985. doi:10.1016/0013-4694(85)91098-3
54. # Pastor J, Sola RG, Hernando-Requejo V, Navarrete EG, Pulido P. Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia*. 2008;49(3):464-469.
55. # Keary TA, Frazier TW, Busch RM, Kubu CS, Iampietro M. Multivariate neuropsychological prediction of seizure lateralization in temporal epilepsy surgical

- cases. *Epilepsia*. 2007. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01098.x #
56. # Martín P, Pulido P, Sánchez A, de Sola RG. Protocolo de evaluación neuropsicológica en pacientes epilépticos. *Neurocirugia*. 1992;3(4):312-316.
doi:[https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(92\)70871-9](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(92)70871-9)
57. # Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1997.
doi:10.1001/archneur.1997.00550160019010
58. # Maestu F, Martín P, Sola RG, Ortiz T. [Neuropsychology and cognitive deterioration in epilepsy]. *Rev Neurol*. 1999;28(8):793-798.
59. # Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003.
doi:10.1002/ana.10692
60. # Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004. doi:10.1016/S1474-4422(04)00906-8
61. # Martín P, Maestu F, Sola RG. Effects of surgical treatment on intellectual performance and memory in a Spanish sample of drug-resistant partial onset-temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 2002;11(3):151-156. doi:10.1053/seiz.2001.0618
62. # Richardson M. Update on neuroimaging in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2010.
doi:10.1586/ern.10.53
63. # Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K, Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2007.
doi:10.1097/WCO.0b013e328042baf6
64. # Rowe CC, Berkovic SF, Austin MC, et al. Visual and quantitative analysis of interictal

- SPECT with technetium-99m-HMPAO in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1991.
65. # Spanaki M V, Spencer SS, Corsi M, MacMullan J, Seibyl J, Zubal IG. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. *J Nucl Med*. 1999.
 66. # Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, et al. Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: A multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2009. doi:10.1007/s12149-009-0236-6
 67. # Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: A distinct surgically remediable syndrome. *Brain*. 2004. doi:10.1093/brain/awh257
 68. # Ollenberger GP, Byrne AJ, Berlangieri SU, et al. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(11):1311-1316. doi:10.1007/s00259-005-1844-6
 69. # Sawaishi Y, Sasaki M, Yano T, Hirayama A, Akabane J, Takada G. A Hippocampal Lesion Detected by High-Field 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging in a Patient with Temporal Lobe Epilepsy. *Tohoku J Exp Med*. 2005. doi:10.1620/tjem.205.287
 70. # Vega-Zelaya L, Torres C V, Garnes-Camarena O, et al. Electrocorticographic evidence and surgical implications of different physiopathologic subtypes of temporal epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(12):2349-2357. doi:10.1016/j.clinph.2014.03.027
 71. # Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(October):1-14. doi:10.3389/fnhum.2013.00624

72. Ahmadi ME, Hagler D. J. J, McDonald CR, et al. Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1740-1747. doi:10.3174/ajnr.A1650
73. # Concha L, Kim H, Bernasconi A, Bernhardt BC, Bernasconi N. Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;79(5):455-462. doi:10.1212/WNL.0b013e31826170b6
74. # Thivard L, Lehericy S, Krainik A, et al. Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*. 2005;28(3):682-690. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.06.045
75. # Pastor J, Hernando-Requejo V, Domínguez-Gadea L, et al. [Impact of experience on improving the surgical outcome in temporal lobe epilepsy]. *Rev Neurol*. 2005;41(12):709-716. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16355354>.
76. # Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986. doi:10.1148/radiology.161.2.3763909
77. # Yang E, Nucifora PG, Melhem ER. Diffusion MR Imaging: Basic Principles. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011. doi:10.1016/j.nic.2011.02.001
78. # Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *Am J Neuroradiol*. 2008. doi:10.3174/ajnr.A1051
79. # Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006. doi:10.1148/rg.26si065510

80. # Yamada K, Miura M, Miyayama H, Sakashita N, Kochi M, Ushio Y. Brain metastases from # asymptomatic adenocarcinoma of the pancreas: an autopsy case report. *Surg Neurol*. 2002;58(5):332-337.
81. # Shimony JS, McKinstry RC, Akbudak E, et al. Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology*. 1999.
82. # Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 2014. doi:10.1148/radiology.177.2.2217776
83. # Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Yuen S, Nishimura T. MR tractography: a review of its clinical applications. *Magn Reson Med Sci*. 2009;8(4):165-174.
84. # Beaulieu C, Allen PS. Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med*. 1994. doi:10.1002/mrm.1910310408
85. # Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*. 1999. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(199909)42:3<526::AID-MRM15>3.0.CO;2-J
86. # Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999;45(2):265-269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989633>.
87. # Guye M, Parker GJM, Symms M, et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *Neuroimage*. 2003. doi:10.1016/S1053-8119(03)00165-4
88. # Parker GJM, Haroon HA, Wheeler-Kingshott CAM. A framework for a streamline-based

- probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI #
diffusion measurements. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* ; 2003.
doi:10.1002/jmri.10350
89. # Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and Propagation of
Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging. *Magn Reson Med.* 2003.
doi:10.1002/mrm.10609
90. # Lazar M, Alexander AL. Bootstrap white matter tractography (BOOT-TRAC).
Neuroimage. 2005. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.050
91. # Orrison WW. *Neurorradiología. Volumen I.* Harcourt.; 2001.
92. # Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI.
J Magn Reson Imaging. 2006. doi:10.1002/jmri.20683
93. # Okada T, Mikuni N, Miki Y, et al. Corticospinal tract localization: integration of diffusion-
tensor tractography at 3-T MR imaging with intraoperative white matter stimulation
mapping--preliminary results. *Radiology.* 2006. doi:10.1148/radiol.2403050916
94. # Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, et al. Fiber-tracking does not accurately estimate
size of fiber bundle in pathological condition: Initial neurosurgical experience using
neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage.* 2005.
doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.076
95. # Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and
hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1993.
96. # Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial
temporal damage in temporal lobe epilepsy: A volumetric MRI study of the
hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain.* 2003.

doi:10.1093/brain/awg034 #

97. # Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, et al. Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology*. 2001.
doi:10.1212/WNL.56.10.1335
98. # Jutila L, Ylinen A, Partanen K, et al. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. In: *American Journal of Neuroradiology*. ; 2001.
99. # Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2003.
doi:10.1212/01.WNL.0000058764.34968.C2
100. # Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012.
doi:10.1212/WNL.0b013e31823efd0d
101. # Kim H, Besson P, Colliot O, Bernasconi A, Bernasconi N. Surface-based vector analysis using heat equation interpolation: A new approach to quantify local hippocampal volume changes. In: *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. ; 2008.
doi:10.1007/978-3-540-85988-8_120
102. # Hogan RE, Wang L, Bertrand ME, et al. MRI-based high-dimensional hippocampal mapping in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2004. doi:10.1093/brain/awh197
103. # Seidenberg M, Kelly KG, Parrish J, et al. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. *Epilepsia*. 2005. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.27004.x

104. Bonilha L, Halford JJ, Rorden C, Roberts DR, Rumboldt Z, Eckert MA. Automated MRI # analysis for identification of hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2009. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01768.x
105. # Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2004. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.06.015
106. # Focke NK, Bonelli SB, Yogarajah M, Scott C, Symms MR, Duncan JS. Automated normalized FLAIR imaging in MRI-negative patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia*. 2009. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02022.x
107. # Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia*. 2008. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01485.x
108. # Lin JJ, Salamon N, Lee AD, et al. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex*. 2007. doi:10.1093/cercor/bhl109
109. # McDonald CR, Hagler DJ, Ahmadi ME, et al. Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2008. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01539.x
110. # Voets NL, Bernhardt BC, Kim H, Yoon U, Bernasconi N. Increased temporolimbic cortical folding complexity in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2011. doi:10.1212/WNL.0b013e318205d521
111. # Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, Cheong I, Garcia P, Weiner MW. Widespread neocortical abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis. *Neuroimage*. 2009. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.020

112. # Blanc F, Martinian L, Liagkouras I, Catarino C, Sisodiya SM, Thom M. Investigation of widespread neocortical pathology associated with hippocampal sclerosis in epilepsy: A postmortem study. *Epilepsia*. 2011. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02773.x
113. # Cavazos JE, Zhang P, Qazi R, Sutula TP. Ultrastructural features of sprouted mossy fiber synapses in kindled and kainic acid-treated rats. *J Comp Neurol*. 2003. doi:10.1002/cne.10581
114. # Bernhardt BC, Klimecki OM, Leiberg S, Singer T. Structural covariance networks of the dorsal anterior insula predict females' individual differences in empathic responding. *Cereb Cortex*. 2014. doi:10.1093/cercor/bht072
115. # Lerch JP, Worsley K, Shaw WP, et al. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*. 2006. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.042
116. # Bonilha L, Rorden C, Halford JJ, et al. Asymmetrical extra-hippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007. doi:10.1136/jnnp.2006.103994
117. # Bernhardt BC, Worsley KJ, Besson P, et al. Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: Insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *Neuroimage*. 2008. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.261
118. # Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, et al. Involvement of the thalamocortical network in TLE with and without mesiotemporal sclerosis. *Epilepsia*. 2010. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02413.x
119. # Rodriguez-Cruces R, Concha L. White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-

pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5(2):264-278. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.06

120. # Diehl B, Najm I, Ruggieri P, et al. Perictal diffusion-weighted imaging in a case of lesional epilepsy. *Epilepsia*. 1999. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02056.x
121. # Wieshmann UC, Lark CAC, Symms MR, Barker GJ, Birnie KD, Shorvon SD. Water diffusion in the human hippocampus in epilepsy. *Magn Reson Imaging*. 1999. doi:10.1016/S0730-725X(98)00153-2
122. # Arfanakis K, Hermann BP, Rogers BP, Carew JD, Seidenberg M, Meyerand ME. Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. In: *Magn Reson Imaging*. Vol 20. United States; 2002:511-519.
123. # Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;57(2):188-196. doi:10.1002/ana.20334
124. # Yogarajah M, Duncan JS. Diffusion-based magnetic resonance imaging and tractography in epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(2):189-200. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01378.x
125. # Diehl B, Busch RM, Duncan JS, Piao Z, Tkach J, Lüders HO. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(8):1409-1418. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01596.x
126. # Lin JJ, Riley JD, Juranek J, Cramer SC. Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. In: *Epilepsy Res*. Vol 82. Netherlands; 2008:162-170. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.07.020
127. # Concha L, Beaulieu C, Collins DL, Gross DW. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(3):312-319. doi:10.1136/jnnp.2007.139287

128. Focke NK, Yogarajah M, Bonelli SB, Bartlett PA, Symms MR, Duncan JS. Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage*. 2008;40(2):728-737.
doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.031
129. # Scanlon C, Mueller SG, Cheong I, Hartig M, Weiner MW, Laxer KD. Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(9):2320-2329. doi:10.1007/s00415-013-6974-3
130. # Gross DW, Concha L, Beaulieu C. Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*. 2006;47(8):1360-1363. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00603.x
131. # Gross DW. Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 4:32-34. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03149.x
132. # Liu M, Concha L, Lebel C, Beaulieu C, Gross DW. Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread white matter changes in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage Clin*. 2012;1(1):99-105. doi:10.1016/j.nicl.2012.09.010
133. # Tae WS, Joo EY, Kim JH, et al. Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT. *Neuroimage*. 2005;24(1):101-110.
doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.005
134. # Pail M, Brázdil M, Mareček R, Mikl M. An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS). *Epilepsia*. 2010;51(4):511-518.
doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02324.x
135. # Pustina D, Avants B, Sperling M, et al. Predicting the laterality of temporal lobe epilepsy

- from PET, MRI, and DTI: A multimodal study. *Neuroimage Clin.* 2015;9:20-31. #
doi:10.1016/j.nicl.2015.07.010
136. # An J, Fang P, Wang W, Liu Z, Hu D, Qiu S. Decreased white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy: a machine learning approach. *Neuroreport.* 2014;25(10):788-794. doi:10.1097/WNR.0000000000000178
137. # Del Gaizo J, Mofrad N, Jensen JH, et al. Using machine learning to classify temporal lobe epilepsy based on diffusion MRI. *Brain Behav.* 2017. doi:10.1002/brb3.801
138. # Sivakanthan S, Neal E, Murtagh R, Vale FL. The evolving utility of diffusion tensor tractography in the surgical management of temporal lobe epilepsy: a review. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(11):2185-2193. doi:10.1007/s00701-016-2910-5
139. # KAMIYA K, AMEMIYA S, SUZUKI Y, et al. Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy. *Magn Reson Med Sci.* 2016. doi:10.2463/mrms.2015-0027
140. # Lui YW, Nusbaum AO, Barr WB, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient with neuropsychological testing in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(7):1832-1839.
141. # Yogarajah M, Powell HWR, Parker GJM, et al. Tractography of the parahippocampal gyrus and material specific memory impairment in unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuroimage.* 2008;40(4):1755-1764. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.046
142. # McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler DJ, et al. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2008;71(23):1869-1876. doi:10.1212/01.wnl.0000327824.05348.3b
143. # Alexander RPD, Concha L, Snyder TJ, Beaulieu C, Gross DW. Correlations between limbic

white matter and cognitive function in temporal-lobe epilepsy, preliminary findings.

Front Aging Neurosci. 2014;6(JUN):142. doi:10.3389/fnagi.2014.00142

144. # Riley JD, Franklin DL, Choi V, et al. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia.* 2010;51(4):536-545. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02508.x
145. # Rodríguez-Cruces R, Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Leyva I, et al. Association of white matter diffusion characteristics and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;79:138-145. doi:10.1016/j.yebeh.2017.11.040
146. # Narenmandula B, Zhou X, Li Y, et al. Effects of white matter microstructure lesions on language and memory function in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy determined by diffusion tensor imaging. *Neurol India.* 2016;64(6):1233-1242. doi:10.4103/0028-3886.193839
147. # Ellmore TM, Beauchamp MS, Breier JI, et al. Temporal lobe white matter asymmetry and language laterality in epilepsy patients. *Neuroimage.* 2010. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.055
148. Pustina D, Doucet G, Evans J, et al. Distinct types of white matter changes are observed after anterior temporal lobectomy in epilepsy. *PLoS One.* 2014;9(8). doi:10.1371/journal.pone.0104211
149. # Thivard L, Bouilleret V, Chassoux F, et al. Diffusion tensor imaging can localize the epileptogenic zone in nonlesional extra-temporal refractory epilepsies when [18F]FDG-PET is not contributive. *Epilepsy Res.* 2011;97(1-2):170-182. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.08.005
150. # Otte WM, Van Eijsden P, Sander JW, Duncan JS, Dijkhuizen RM, Braun KPJ. A meta-

- analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*. 2012;53(4):659-667. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03426.x
151. # Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(1):12-20.
doi:10.1017/S135561770707004X
152. # Arellano JI, Munoz A, Ballesteros-Yanez I, Sola RG, DeFelipe J. Histopathology and reorganization of chandelier cells in the human epileptic sclerotic hippocampus. *Brain*. 2004;127(Pt 1):45-64. doi:10.1093/brain/awh004
153. # Sass KJ, Sass A, Westerveld M, et al. Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14(5):662-672. doi:10.1080/01688639208402854
154. # McDonald CR, Leyden KM, Hagler DJ, et al. White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex*. 2014;58:139-150.
doi:10.1016/j.cortex.2014.05.014
155. # Pastor J, Ortega GJ, Herrera-Peco I, et al. [Differential contribution of preoperative studies to diagnosis in temporal lobe epilepsy surgery]. *Rev Neurol*. 2010;51(7):393-402.
156. # Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology*. 2005;65(6):912-918.
doi:10.1212/01.wnl.0000176055.45774.71
157. # Wechsler D. *WAIS-III Administration and Scoring Manual*.; 1997.
doi:10.1177/1073191102009001003
158. # Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*.

2012;62(2):782-790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015 #

159. # Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-1505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
160. # Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323-1341. doi:10.1016/j.mri.2012.05.001
161. # Concha L, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2007;48(5):931-940. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01006.x
162. # Govindan RM, Makki MI, Sundaram SK, Juhász C, Chugani HT. Diffusion tensor analysis of temporal and extra-temporal lobe tracts in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2008;80(1):30-41. doi:10.1016/j.epilepsyres.2008.03.011
163. # Diehl B, Busch RM, Duncan JS, Piao Z, Tkach J, Luders HO. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(8):1409-1418. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01596.x
164. # Flugel D, Cercignani M, Symms MR, et al. Diffusion tensor imaging findings and their correlation with neuropsychological deficits in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia*. 2006;47(5):941-944. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00527.x
165. # Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007;36(3):630-644. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.049

166. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PCM, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 2004;230(1):77-87. doi:10.1148/radiol.2301021640
167. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*. 2008;34(1):51-61. doi:10.1007/s12031-007-0029-0
168. Oishi K, Zilles K, Amunts K, et al. Human brain white matter atlas: Identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*. 2008. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.009
169. Ito R, Mori S, Melhem ER. Diffusion tensor brain imaging and tractography. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002;12(1):1-19.
170. Widjaja E, Geibprasert S, Otsubo H, Snead OC, Mahmoodabadi SZ. Diffusion tensor imaging assessment of the epileptogenic zone in children with localization-related epilepsy. *Am J Neuroradiol*. 2011. doi:10.3174/ajnr.A2801
171. Concha L, Livy DJ, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. In Vivo Diffusion Tensor Imaging and Histopathology of the Fimbria-Fornix in Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurosci*. 2010;30(3):996-1002. doi:10.1523/JNEUROSCI.1619-09.2010
172. Garbelli R, Milesi G, Medici V, et al. Blurring in patients with temporal lobe epilepsy: clinical, high-field imaging and ultrastructural study. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2337-2349. doi:10.1093/brain/aws149
173. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BGR, Connelly A. Prolonged febrile seizures are associated with hippocampal vasogenic edema and developmental changes. *Epilepsia*. 2006. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00621.x

174. Bonilha L, Rorden C, Appenzeller S, Carolina Coan A, Cendes F, Min Li L. Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2006. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.038
175. # Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):435-455. doi:10.1002/nbm.782
176. # Ashraf-Ganjouei A, Rahmani F, Aarabi MH, et al. White matter correlates of disease duration in patients with temporal lobe epilepsy: updated review of literature. *Neurol Sci*. 2019. doi:10.1007/s10072-019-03818-2
177. # Liu M, Bernhardt BC, Hong SJ, Caldairou B, Bernasconi A, Bernasconi N. The superficial white matter in temporal lobe epilepsy: A key link between structural and functional network disruptions. *Brain*. 2016. doi:10.1093/brain/aww167
178. # Keller SS, Ahrens T, Mohammadi S, et al. Voxel-based statistical analysis of fractional anisotropy and mean diffusivity in patients with unilateral temporal lobe epilepsy of unknown cause. *J Neuroimaging*. 2013;23(3):352-359. doi:10.1111/j.1552-6569.2011.00673.x
179. # Büchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C. White Matter Asymmetry in the Human Brain : A Diffusion Tensor MRI Study. *Cereb Cortex*. 2004;14(9):945-951. doi:10.1093/cercor/bhh055
180. # Liu Z, Mikati M, Holmes GL. Mesial temporal sclerosis: Pathogenesis and significance. *Pediatr Neurol*. 1995;12(1):5-16. doi:10.1016/0887-8994(94)00122-I
181. # Cloppenburg T, May TW, Blümcke I, et al. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1322-1329. doi:10.1136/jnnp-2016-313831

182. # Hermann BP, Lin JJ, Jones JE, Seidenberg M. The Emerging Architecture of Neuropsychological Impairment in Epilepsy. *Neurol Clin.* 2009;27(4):881-907. doi:10.1016/j.ncl.2009.08.001
183. # Powell HWR, Parker GJM, Alexander DC, et al. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage.* 2007. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.028
184. # Hoeft F, Barnea-Goraly N, Haas BW, et al. More Is Not Always Better: Increased Fractional Anisotropy of Superior Longitudinal Fasciculus Associated with Poor Visuospatial Abilities in Williams Syndrome. *J Neurosci.* 2007. doi:10.1523/JNEUROSCI.3591-07.2007
185. # Holzapfel M, Barnea-Goraly N, Eckert MA, Kesler SR, Reiss AL. Selective Alterations of White Matter Associated with Visuospatial and Sensorimotor Dysfunction in Turner Syndrome. *J Neurosci.* 2006. doi:10.1523/JNEUROSCI.1764-06.2006
186. # Teipel S, Hauenstein K, Berger C. Structural Connectivity Changes Underlying Altered Working Memory Networks in Mild Cognitive Impairment: a Three-Way Image Fusion Analysis. *Alzheimer's Dement.* 2014. doi:10.1016/j.jalz.2014.05.187
187. # Chen Y-C, Chiang S-W, Chi C-H, et al. Early Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Patients With Neuropsychological Impairment Are Associated With Increased Fractional Anisotropy in the Anterior Thalamic Nucleus. *Medicine (Baltimore).* 2016. doi:10.1097/MD.0000000000003636
188. # Tuch DS, Salat DH, Wisco JJ, Zaleta AK, Hevelone ND, Rosas HD. Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci.* 2005. doi:10.1073/pnas.0407259102
189. # McMillan TM, Powell GE, Janota I, Polkey CE. Relationships between neuropathology

- and cognitive functioning in temporal lobectomy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(2):167-176. doi:10.1136/jnnp.50.2.167
190. # Henderson F, Abdullah KG, Verma R, Brem S. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: The premise, the progress, and the potential. *Neurosurg Focus*. 2020. doi:10.3171/2019.11.FOCUS19785
 191. # Recio Rodríguez M, Hernández Aceituno D, Hernández González LC, de Vega Fernández V, Carrascoso J. [3T tractography imaging: anatomy and clinical applications]. *Radiologia*. 2013;55(1):57-68. doi:10.1016/j.rx.2011.10.003
 192. # Kim CH, Chung CK, Koo BB, Lee JM, Kim JS, Lee SK. Changes in language pathways in patients with temporal lobe epilepsy: Diffusion tensor imaging analysis of the uncinate and arcuate fasciculi. *World Neurosurg*. 2011. doi:10.1016/j.wneu.2010.11.006
 193. # Pascalau R, Popa Stanila R, Sfrangeu S, Szabo B. Anatomy of the Limbic White Matter Tracts as Revealed by Fiber Dissection and Tractography. *World Neurosurg*. March 2018. doi:10.1016/j.wneu.2018.02.121
 194. # Van Eijsden P, Otte WM, Saskia Van Der Hel W, et al. In vivo diffusion tensor imaging and ex vivo histologic characterization of white matter pathology in a post-status epilepticus model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.02991.x
 195. # Keser Z, Hasan KM, Mwangi B, et al. Limbic Pathway Correlates of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2017;27(1):37-42. doi:10.1111/jon.12381
 196. # Fox CJ, Iaria G, Barton JJS. Disconnection in prosopagnosia and face processing. *Cortex*. 2008. doi:10.1016/j.cortex.2008.04.003
 197. # Herbet G, Zemmoura I, Duffau H. Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal

Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. *Front Neuroanat*. 2018.
doi:10.3389/fnana.2018.00077

198. # Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, et al. Association fibre pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 2007;130(3):630-653. doi:10.1093/brain/awl359
199. # Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38(4):725-743. doi:10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003
200. # Warburton EC, Aggleton JP, Muir JL. Comparing the effects of selective cingulate cortex lesions and cingulum bundle lesions on water maze performance by rats. *Eur J Neurosci*. 1998;10(2):622-634. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749724>.
201. # Rodrigo S, Oppenheim C, Chassoux F, et al. Uncinate fasciculus fiber tracking in mesial temporal lobe epilepsy. Initial findings. *Eur Radiol*. 2007;17(7):1663-1668.
doi:10.1007/s00330-006-0558-x
202. # Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: A correlative study. *Brain*. 2004.
doi:10.1093/brain/awh014
203. # Leyden KM, Kucukboyaci NE, Puckett OK, et al. What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5(2):247-263. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.01

- I. **The role of diffusion tensor imaging in the pre-surgical study of temporal lobe epilepsy.** García-Pallero MA, Torres CV, Manzanares-Soler R, Camara E, Sola RG. Rev Neurol. 2016 Dec 16;63(12):537-542.
- II. **Prediction of Laterality in Temporal Lobe Epilepsy Using White Matter Diffusion Metrics.** García-Pallero MA, Hodaie M, Zhong J, Manzanares-Soler R, Navas M, Pastor J, Vega-Zelaya L, Delgado-Fernández J, Sola RG, Torres CV. World Neurosurg. 2019 Aug;128:e700-e708. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.238. Epub 2019 May 3.
- III. **Prediction of Memory Impairment in Epilepsy Surgery by White Matter Diffusion.** María A García-Pallero, Cristina V Torres Díaz, Concepción González Hernando, Pilar Martín Plasencia, Rafael Manzanares, Laura Esteban García, Marta Navas, Paloma Pulido, Juan Delgado-Fernández, José I Aragón Rubio, Rafael G Sola. World Neurosurg. 2020 Jul;139:e78-e87. doi: 10.1016/j.wneu.2020.03.103. Epub 2020 Mar 27.
- IV. **Language hemispheric dominance analyzed with magnetic resonance DTI: correlation with the Wada test.** Delgado-Fernández J, García-Pallero MÁ, Manzanares-Soler R, Martín-Plasencia P, Blasco G, Frade-Porto N, Navas-García M, Pulido P, Sola RG, Torres CV. J Neurosurg. 2020 Jul 24:1-8. doi: 10.3171/2020.4.JNS20456.

Consentimiento Informado:

La meta de este estudio es analizar la utilidad del estudio de resonancia magnética con protocolo de imagen por tensor de difusión como localizador de la zona epileptógena en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Si usted participa en este estudio, se revisará su historia clínica y pruebas diagnósticas realizadas por la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Universitario de la Princesa.

La información que se recoja será confidencial y sus datos serán utilizados de forma anónima en diferentes medios científicos.

Acepto participar voluntariamente en este estudio.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, a 28 de noviembre de 2017

El **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 23-11-2017 (acta 20/17) tras evaluar la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: Estudio de imagen por tensor de difusión (DTI-tractografía) en pacientes - con epilepsia temporal. -

TIPO: Proyecto de investigación -

Nº de Registro: 3225 -

Investigador Principal: Cristina Torres Díaz (Servicio de Neurocirugía) -

Decisión tomada: Aprobación (23-11-17) -

Este **Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos** considera que tanto el **proyecto de investigación** como la **Hoja de información al paciente y consentimiento informado** son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.

Fdo.: - Dra. M^a del Mar Ortega Gómez
SECRETARIA DEL CEIm